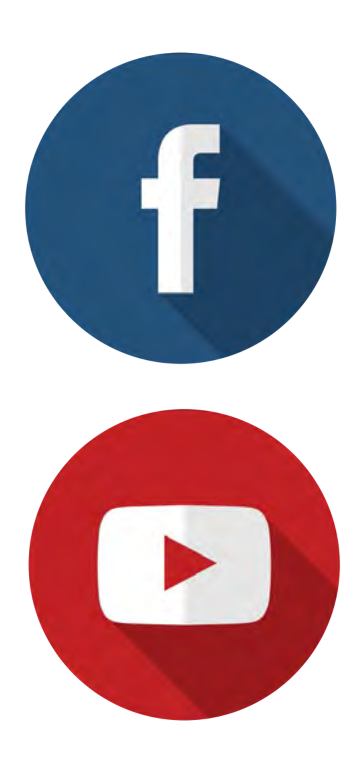
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful

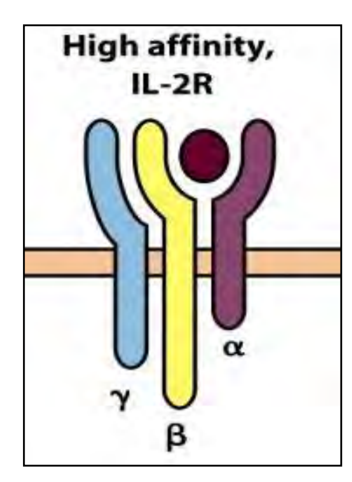






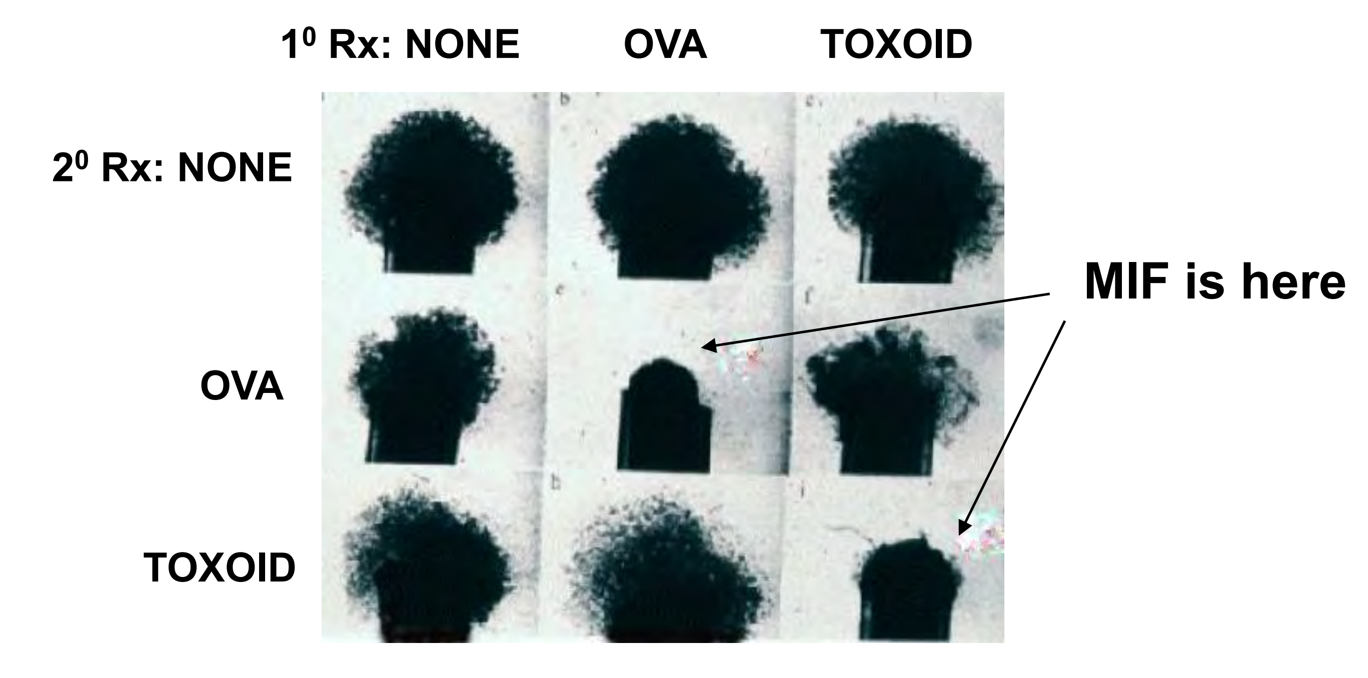
LES CYTOKINES

Prof. M.GHAFFOR
Laboratoire d'Immunologie - Faculté de Médecine d'Alger
Laboratoire Central de Biologie Médicale- CHU Béni-Messous
Email: medecine.3a@gmail.com



HISTORIQUE

1960-1970 : Svejcar et Johanovsky, George et Vaughan, David, Bloom et Bennet : 1ère cytokine: le **MIF**



Photomicrograph from original paper depicting Ag-specific MIF production by guinea pig peritoneal cells.

Emergence du concept :

Médiateurs solubles comme support moléculaire de la coopération cellulaire dans les réponses immunitaires

DEFINITION

- Groupe complexe de molécules jouant le rôle de messager soit localement, soit à distance.
- Puissants agents pharmacologiques des R.I. et inflammatoires
- Glycoprotéines agissant sur les cellules cibles via des récepteurs membranaires de nature glycoprotéique
- Modulent les capacités fonctionnelles de nombreux types cellulaires
- Médiateurs et régulateurs des R.I. et Inflammatoires
- Rôle essentiel dans la R.I. innée et adaptative. Contrôlent:
  - Activation, Prolifération, Différenciation des T et B
  - Apoptose des T et B
  - Chimiotactisme
- Contrôle de l'hématopoïèse
- Rôle dans les phénomènes de résorption osseuse, de fibrose,

NOMENCLATURE

- Lymphokines pour leur origine lymphocytaire (Dumonde)
- Monokines pour les facteurs produits par les macrophages et monocytes
- Interleukines (lymphokines et monokines ayant pour cibles d'autres leucocytes)
- **Cytokines:** terme tenant compte, le mieux, de la réalité (des cellules non leucocytaires peuvent en produire: fibroblastes, cellules endothéliales, cellules épithéliales…)
  - Officiellement en 2008 : **37 interleukines** (IL-1 à IL-37)
  - Exceptionnellement pour certaines Ctk
    - Interférons : **IFN**
    - Certains facteurs de croissance : **GM-CSF, M-CSF, G-CSF**
    - Autres TNF et TGF
  - Chimiokines : chimiotactisme et activation des leucocytes

CARACTERISTIQUES COMMUNES

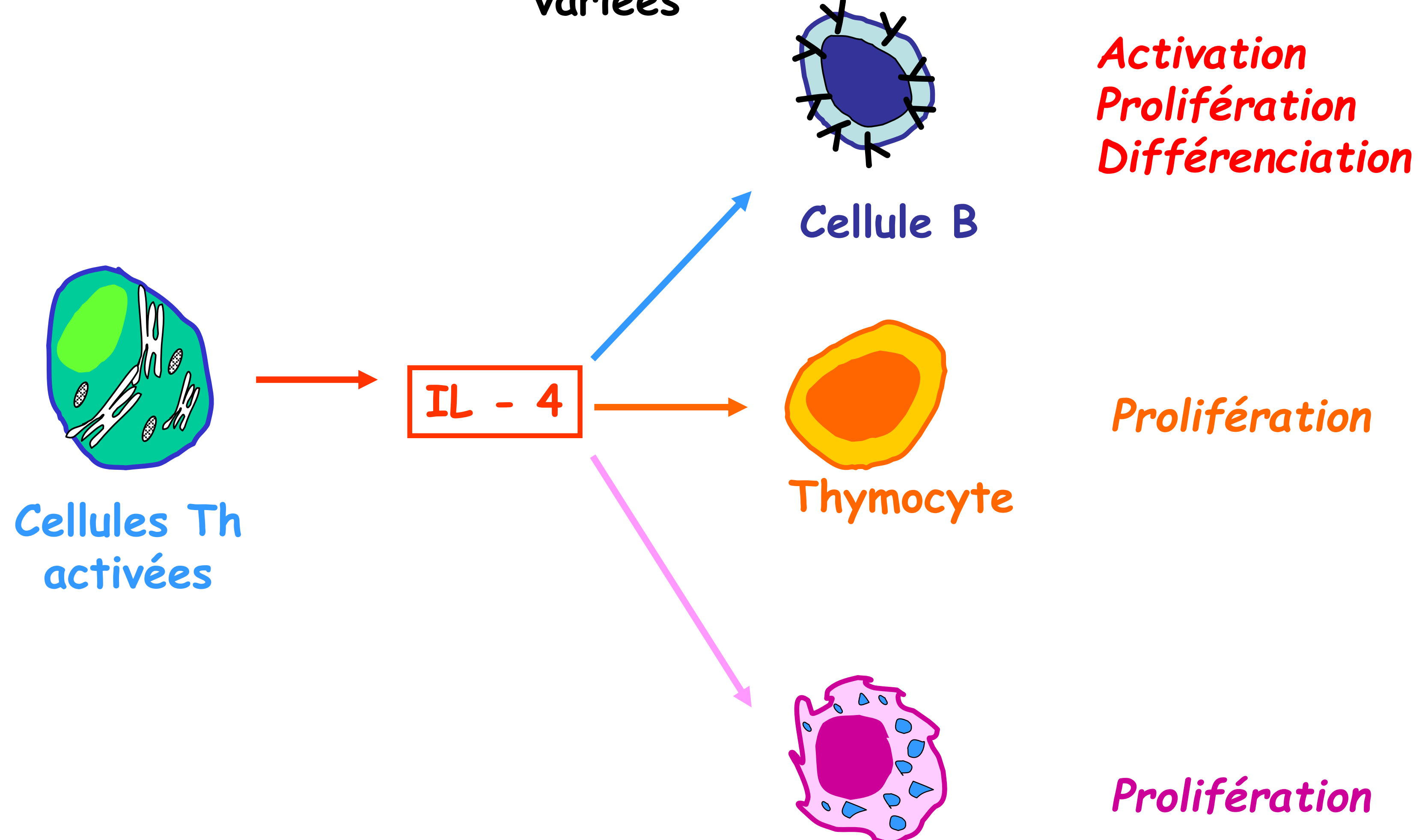
- **Cellules productrices**
  - Une même cytokine peut être produite par ≠ types cellulaires
  - Une cellule donnée peut produire des cytokines différentes
- **Cellules cibles**
  - **Pléïotropie:** une même cytokine peut exercer des activités variées sur des types cellulaires distincts
  - **Redondance:** une activité biologique donnée peut résulter de l'effet de cytokines distinctes
- **Glycoprotéines** (8kDa<PM<50kDa) sans structure de base commune
- **Synthétisées de-novo** et sécrétées sous forme glycosylée (souvent). Produites de façon **transitoire** et **locale** lors d'une ***activation*** par Ag ou mitogènes
- Action à faible dose de façon **autocrine** et **paracrine** non spécifique de l'Ag
- Action via des **récepteurs membranaires** dont elles induisent l'expression
- Induisent mutuellement leur synthèse (régulation transcriptionnelle)

Propriétés des cytokines

- **PLÉIOTROPISME** : points d'impacts cellulaires et tissulaires multiples
  - **Pléïomorphisme** : souvent la règle:
    - Action de Ctk sur cible : résultante de plusieurs facteurs:
      - Etat de différenciation de la cellule
      - Disponibilité de co-facteurs
    - Explique les effets globaux parfois contradictoires
    - Explique aussi degré d'intrication de leurs effets:
      - Synergiques
      - Antagonistes
- **REDONDANCE**: actions identiques de Ctk différentes
- Réseau des cytokines

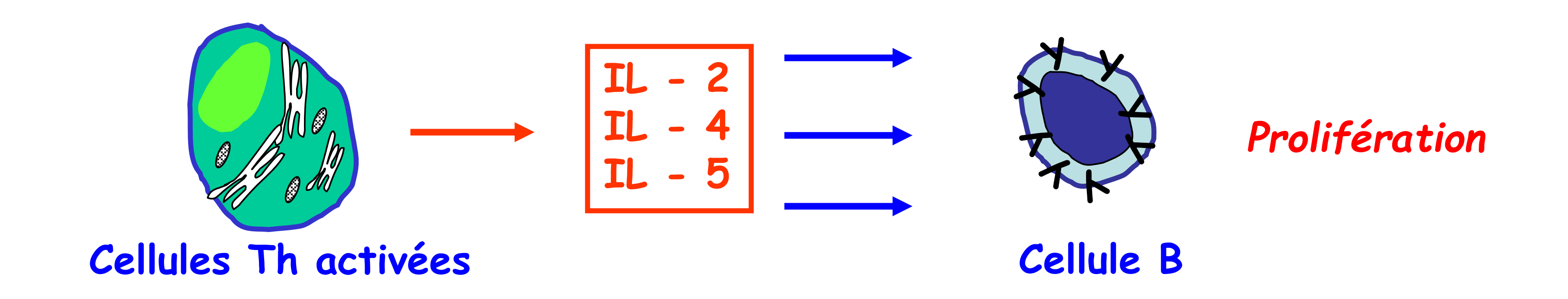
Pléiotropie

1 même cytokine → Effets différents sur des cibles cellulaires variées



Redondance

2 cytokines de structure différente → Activité biologique voisine sur une cellule

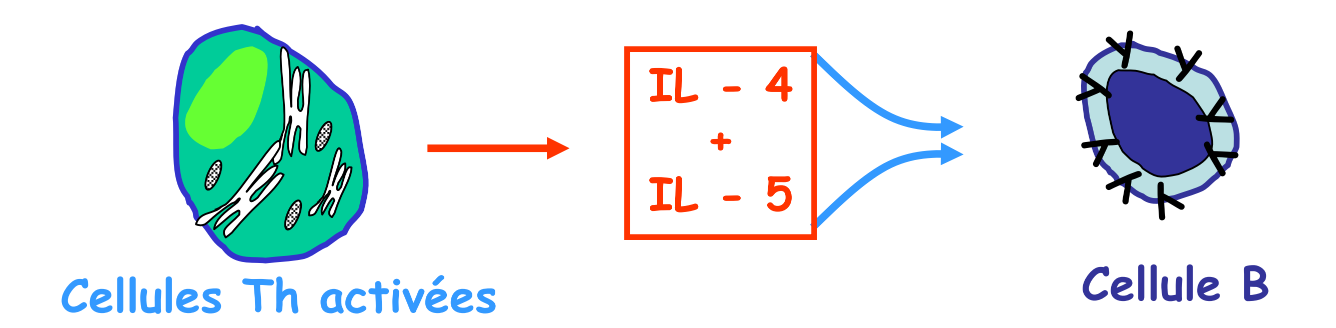


IL - 4 ↔ IL - 13

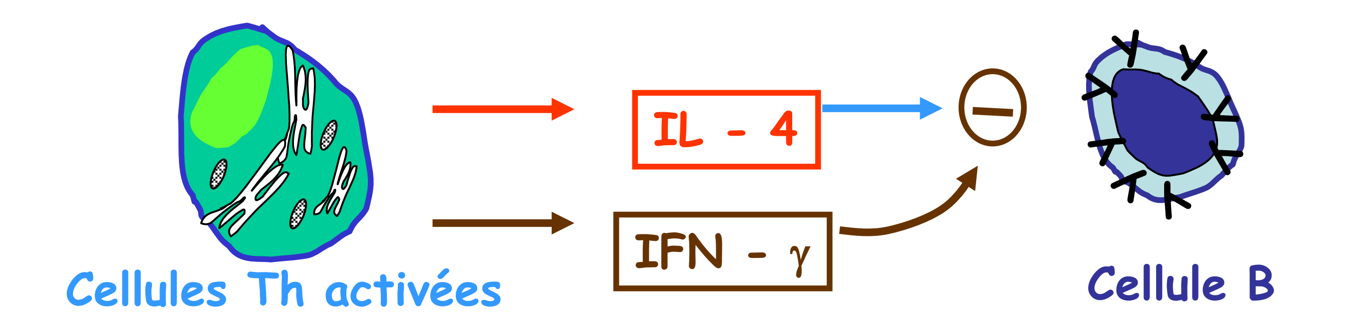
IL - 2 ↔ IL - 15

IL - 1 ↔ IL - 6



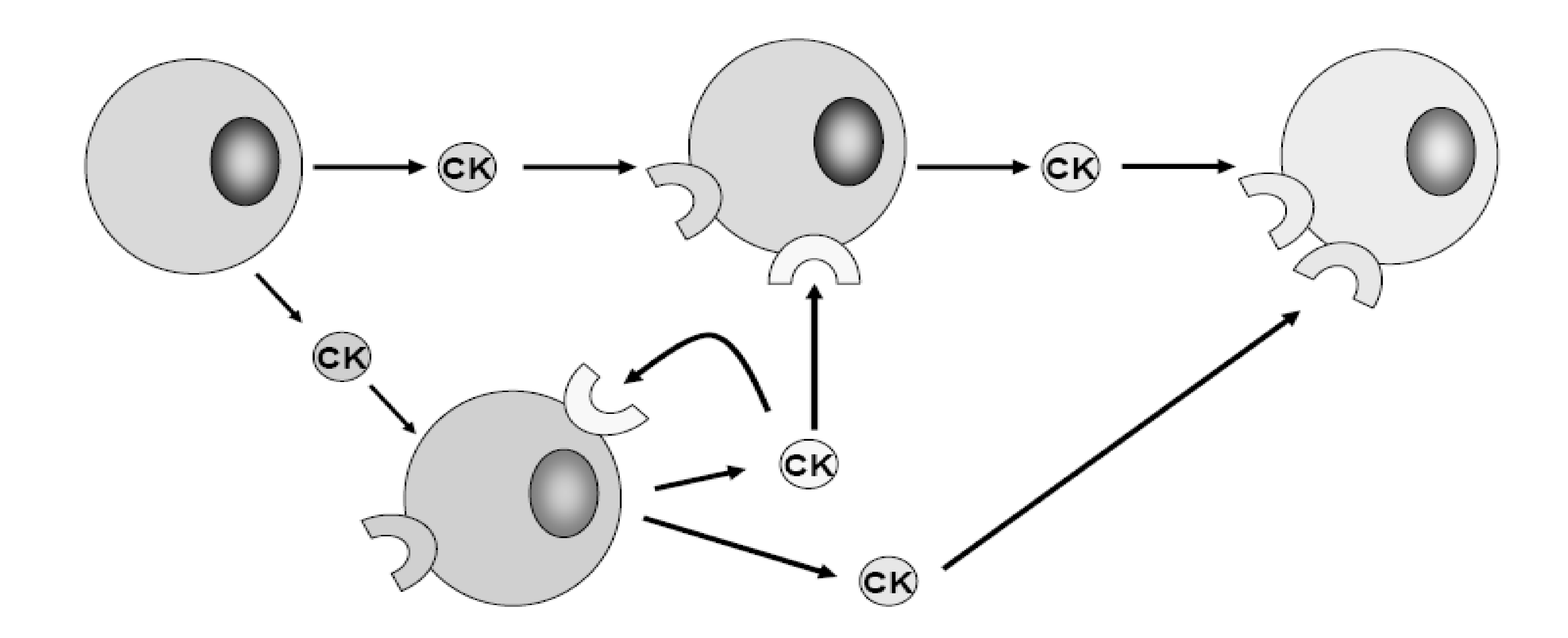


Induit une commutation de classe vers l'IgE



Bloque la commutation de classe vers l'IgE induite par l'Il-4

Cascade/ réseau:

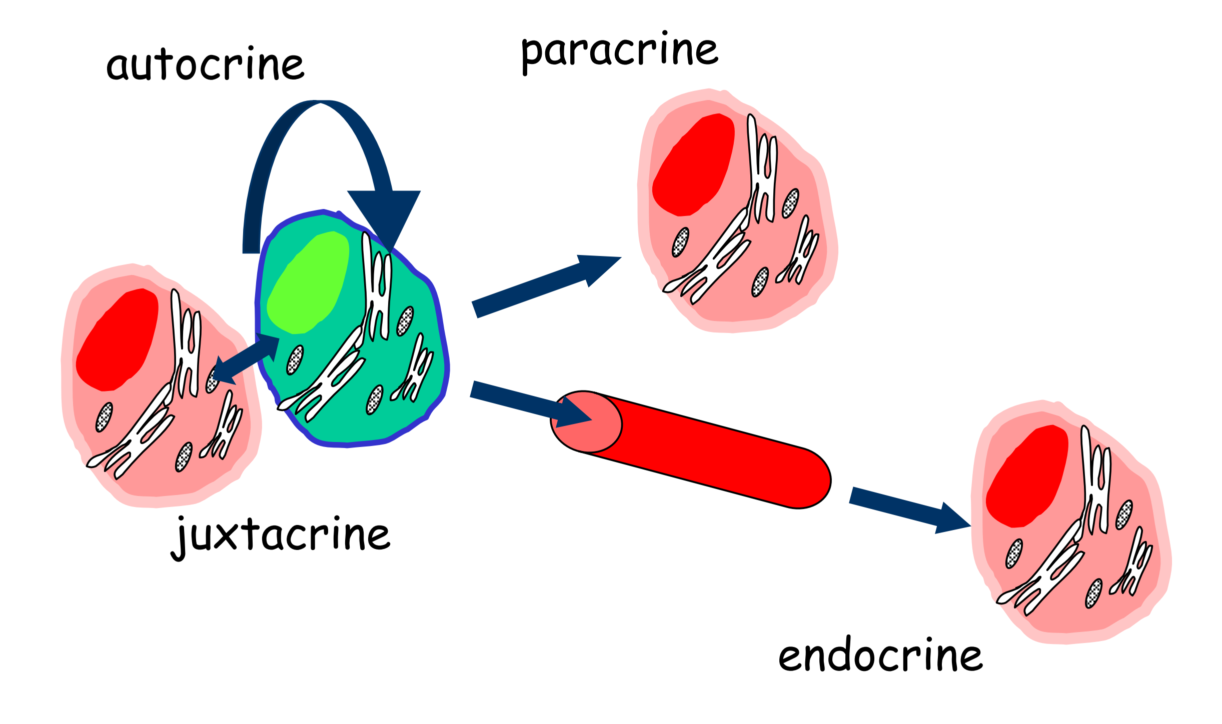


MODE D'ACTION DES Ctks

3 modes d'action:

- **Autocrine** : action locale sur le même type de cellule
- **Paracrine** : action locale sur un autre type de cellule
- **Endocrine** : action à distance sur la cellule cible
- Actions souvent **redondantes**
- Influencent souvent d'autres cytokines
  - Cascade des interleukines
  - Parfois synergie

MODES D'ACTION DES CYTOKINES

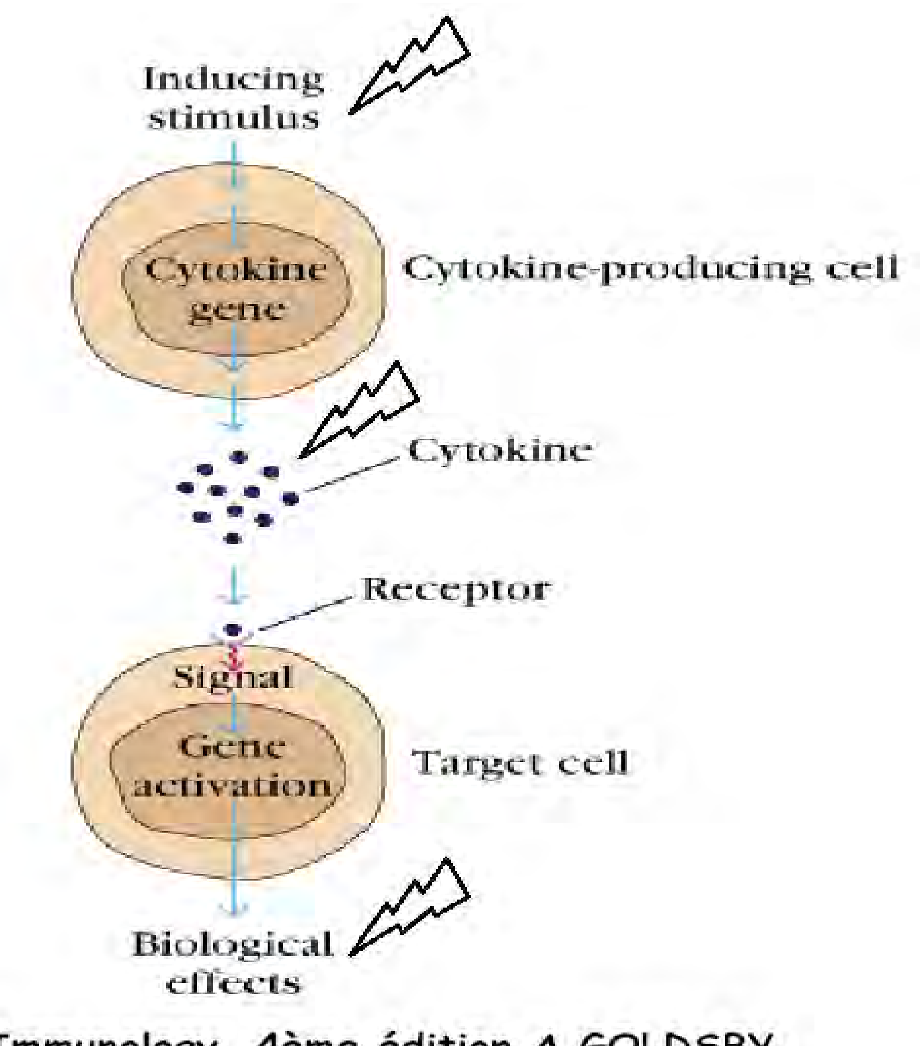


B- Sécrétion

- Pas de stockage sous forme de protéines préformées

- Synthèse de cytokines après stimulation de la cellule productrice

  - Transcription du gène codant la cytokine
  - ARNm instable
  - Synthèse et sécrétion de la cytokine
  - Production habituellement transitoire et de courte durée



Kuby Immunology, 4ème édition A GOLDSBY,

RECEPTEURS DES CTKs

1) EFFETS BIOLOGIQUES DES CTKS FONCTIONS DE :

- **Leur liaison à des récepteurs spécifiques**
- **Concentration obtenue dans voisinage de cellule cible**
  - **Augmentée par fixation de Ctk à protéines membranaires ou sériques ou sur protéines de la matrice extra-cellulaire**
  - **Adsorption : libération progressive**
- **Liaison Ctk – Récept : très forte affinité : Kd = 10^{-10} à 10^{-12}**

RECEPTEURS DES CTKs (suite)

2) COMPOSITION MULTIMERIQUE DES RECEPTEURS

- 2 à 3 chaînes distinctes:
- 1 chaîne α confère *l'affinité* et la spécificité de la liaison
- 1 chaîne β (et éventuellement 1 chaîne γ) :
  - Indispensable à la formation d'un récepteur de haute affinité
  - Indispensable à transduction du signal
  - Commune dans certains cas à plusieurs CtkR apparentés

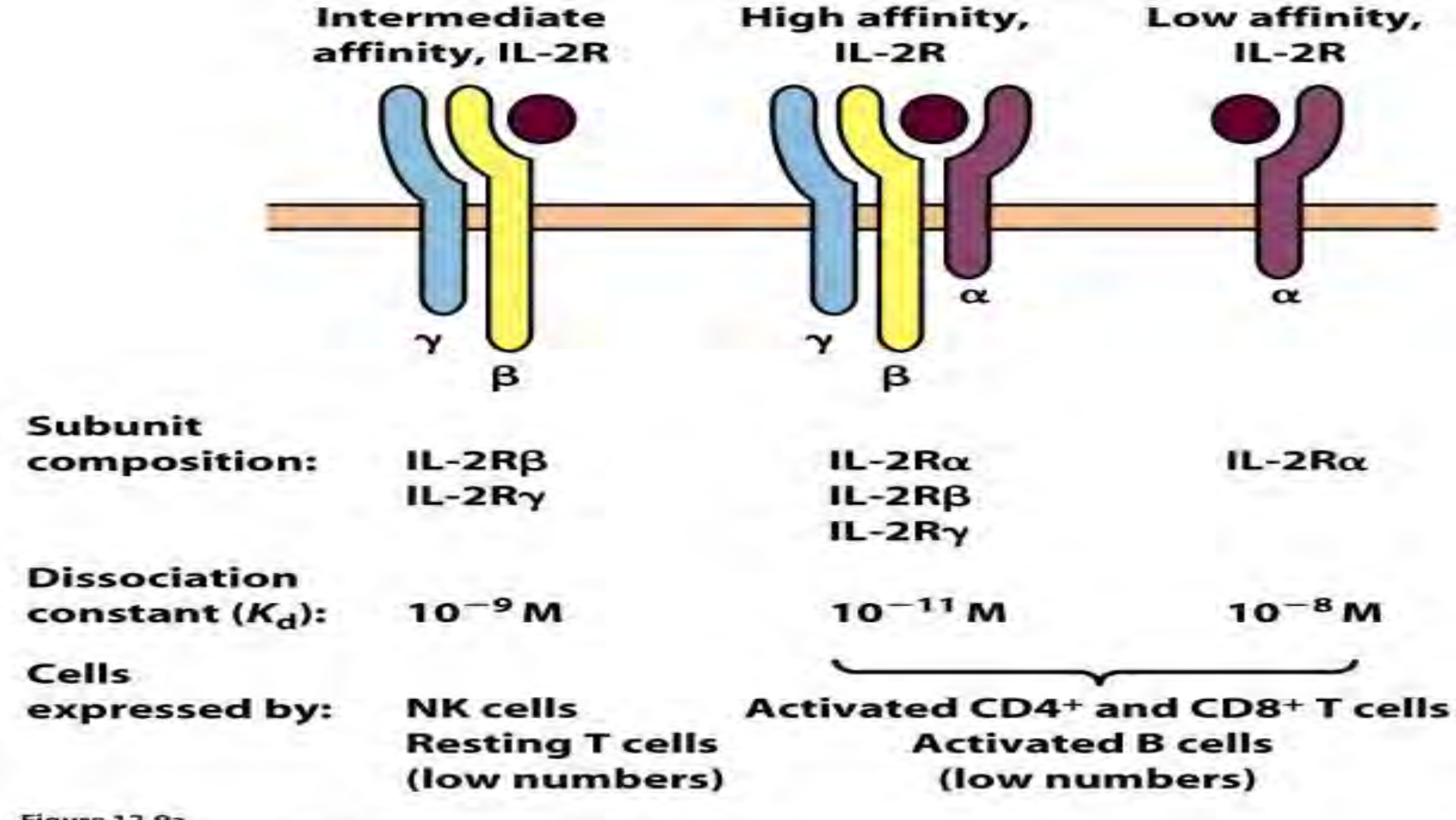


Figure 12-9a
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition

REDONDANCE STRUCTURALE ET FONCTIONNELLE

Redondance fonctionnelle des Ctk:

- Due au partage de chaîne commune entre différents récepteurs responsables d'activités biologiques voisines et de compétition observées entre cytokines:

EXEMPLES:

a. **Une chaîne β** commune pour **IL-3R, IL-5R, GM-CSFR** ayant chacun leur chaîne α spécifique

b. **Une chaîne (gp130)** commune : récepteurs apparentés à **l'IL-6R** (IL-11R)

c. **Une chaîne γ** commune (γ_c) pour **IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R et IL-15R** possédant chacun leur chaîne α spécifique et une chaîne β commune pour IL-2R et IL-15R

COMPOSITION MULTIMÉRIQUE

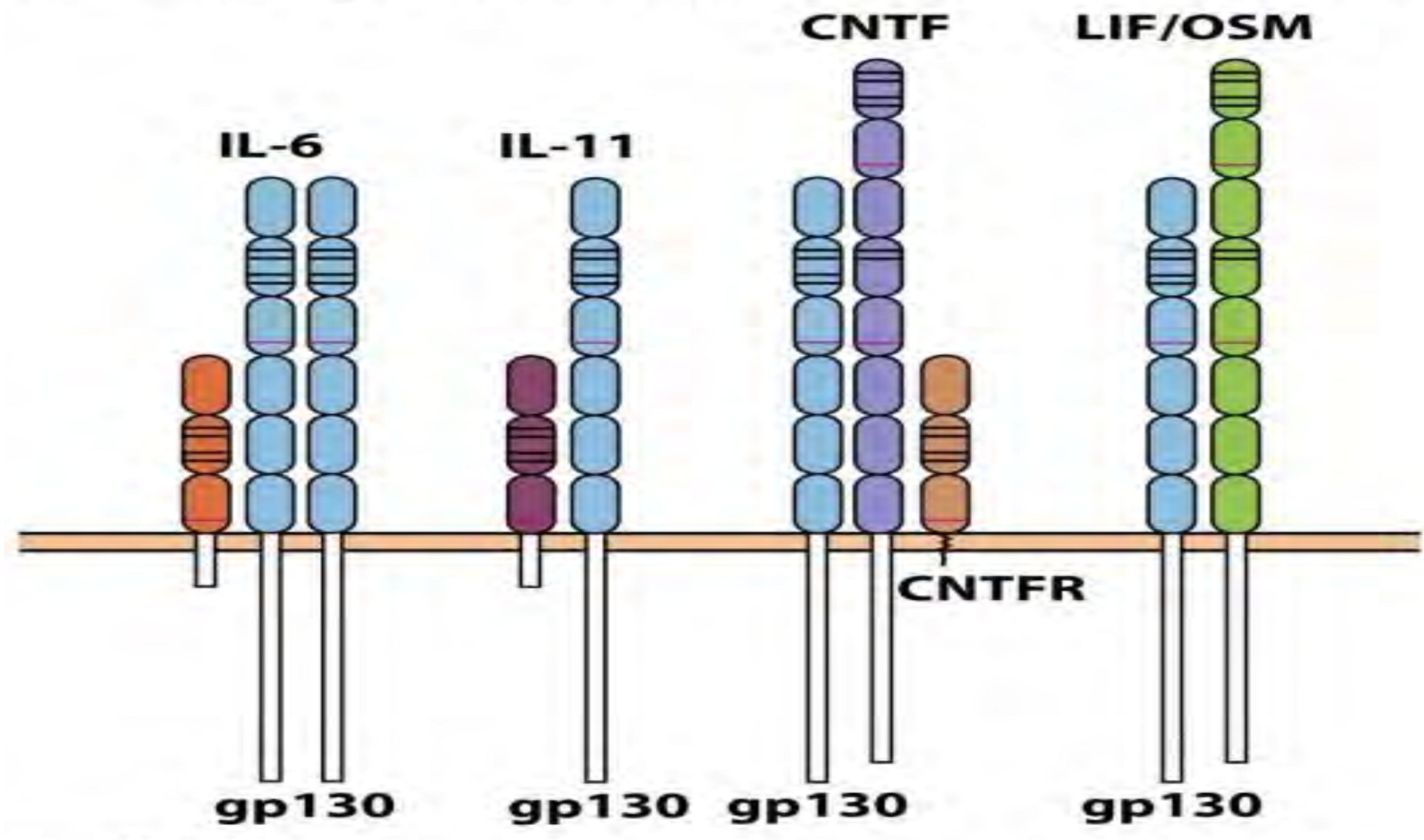
ch.β ch.β

Chaîne α de l'IL2R = marqueur d'activation CD25

Chaîne γ commune avec IL-7R, IL-9R.

Si mutation => déficit combiné sévère lié au X (XSCID)

Transc



CNTF :Ciliary Neurotrophic Factor

LIF : Leukaemia Inhibitory Factor
OSM : oncostatin M

RECEPTEURS DES CTKs (suite)

4) RECEPTEURS SOLUBLES:

- **Témoins d'une activation (α de l'IL-2R ou CD25)**
- **Générer des antagonistes naturels (TNFR)**
- **Générer des agonists (α de l'IL-6R)**

RECEPTEURS (suite)

3) TRANSMISSION DU SIGNAL:

- Par l'intermédiaire de kinases cytopl. de la famille Jak
  - Phosphorylation de certaines chaînes des récepteurs sur des résidus tyrosine
- Résidus phosphorylés : point d’ancrage aux domaines SH2 des molécules STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription)
- Phosphorylation puis dimérisation de STAT
- Translocation de STAT phosphorylé vers le noyau
- Reconnaissance de motifs spécifiques d’ADN par STAT
- Initiation de la transcription des gènes cibles

TRANSDUCTION DU SIGNAL

❑TYROSINE KINASE

Ctk + R ⟶ Transcription de gènes ⟶ Protéines = activités biol de Ctk

Passage du message de la mbne au noyau:

Cascade de phosphorylations de substrats intracytopl ⟶ facteurs de Transc

- **Récepteurs avec activité tyrosine kinase intrinsèque :**

  Dimérisation et transphosphorylation sur résidus tyrosine ⟶ sites d'ancrage (tyrosines phosphorylées) pour molécules adaptatrices ou effectrices possédant un motif SH2 capables d'activer différentes voies de transduction du signal (ras-MAPkinase, PI3-kinase, PLCγ…)

❑AUTRES RECEPTEURS (la majorité):

membre de la famille JAK (Janus kinase ou Just Another Kinase) recrutés

en premier et au nombre de 4 : Jak1, Jak2, Jak3 et Tyk2

TRANSDUCTION DU SIGNAL

STAT

Activation des JAK ⟶ phosphorylation de résidus tyrosines de facteurs de transcription appelés STAT **(Signal Transducers and Activators of Transcription)**

STAT phosphorylés ⟶ homodimères ou hétérodimères ⟶ translocation dans noyau ⟶ Transcription de gènes

B-Transduction du signal

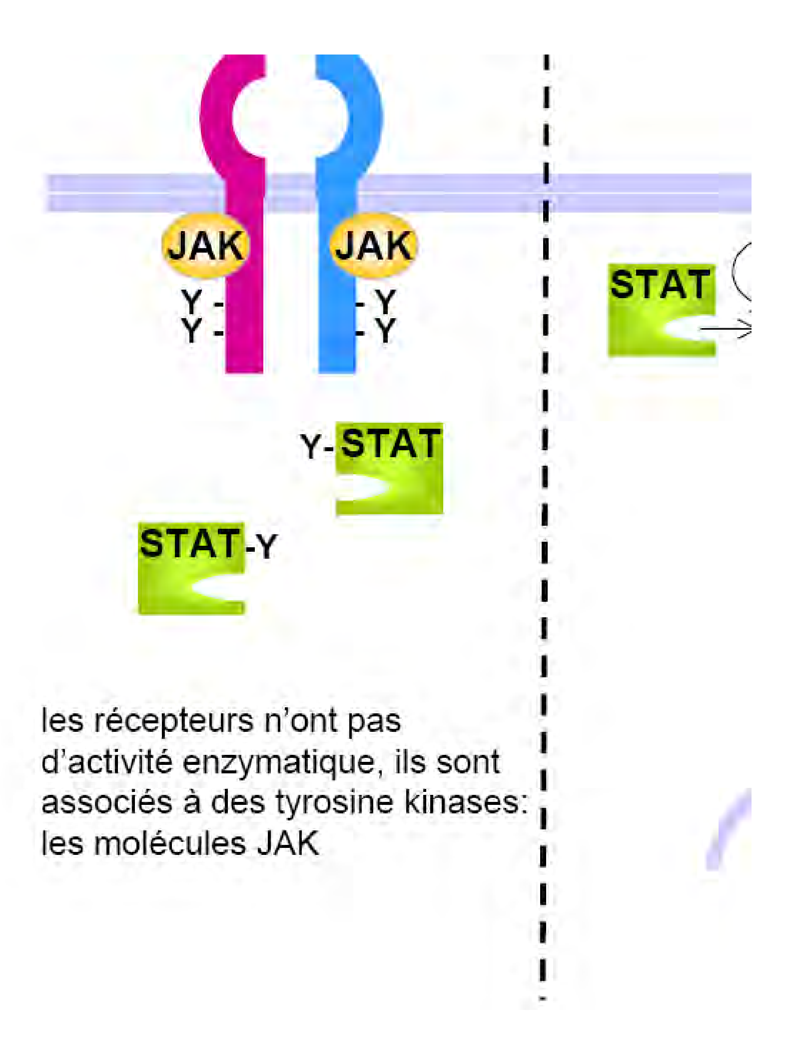


TABLE 12-2 STAT and JAK interaction with selected cytokine receptors during signal transduction

Cytokine receptor	JAK	STAT
IFN-γ	JAK1 and JAK2	Stat1
IFN-α/β	JAK1 and Tyk-2*	Stat2
IL-2	JAK1 and JAK3	Stat5
IL-3	JAK2	Stat5
IL-4	JAK1 and JAK3	Stat6
IL-6	JAK1 (and sometimes others)	Stat3
IL-10	JAK1 and Tyk-2	Stat3
IL-12	JAK2 and Tyk-2	Stat4

*Despite its name, Tyk-2 is also a Janus kinase.

SOURCE: Adapted from E. A. Bach, M. Aguet, and R. D. Schreiber, 1997, *Annual Review of Immunology* **15**:563.

Table 12-2
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition

CLASSIFICATION DES CYTOKINES

CLASSIFICATION EN « FAMILLES » :

- Interférons : IFNα, β, γ
- « Colony Stimulating Factors » (CSF) et facteurs de croissance
- Interleukines : IL-1 à IL-37 ...
- Tumor Necrosis Factor : TNF (TNFα); TNFβ = LT
- Chimiokines (> 50)

CLASSIFICATION FONCTIONNELLE DES CTKs

Basée sur le type de réponse dans laquelle sont impliqués ces Ctks

- Cytokines des **réponses immunitaires** : quasi-totalité des **IL, IFNγ, TNFs**
- Cytokines **anti-virales**: IFNs de type 1 et 2, IL-16
- Cytokines de **l'inflammation et fibrose**
  - **pro-inflammatoires** : **IL-1, TNF, IL-6**
  - **anti-inflammatoires et/ou fibrose** : IL-1-RA, IL-10, TGFβ (transforming growth factor bêta)
- Cytokines de **l'hématopoïèse:** CSF, SCF, IL-13, IL-5 et IL-7
- **Chimiokines** : recrutement des cellules vers le site du conflit

III- A-Classification selon les récepteurs :

cinq familles de récepteurs des cytokines

I- Récepteurs des hématopoïétines (récepteur des cytokines de type I)

- 4 résidus Cys conservés
- un motif WSXWS conservé
- pas d'activité tyrosine kinase intracellulaire
- oligomérisation fréquente

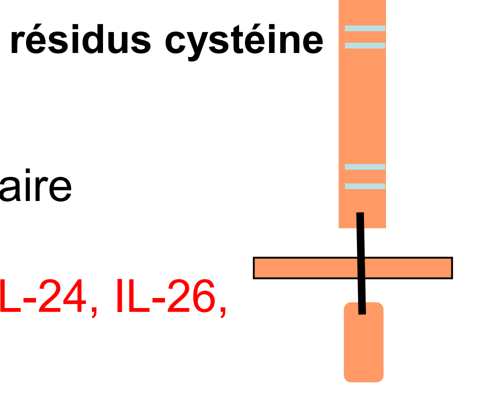
résidus cystéine

WSXWS

IL-2, **IL-3**, **IL-4, IL-5, IL-6,** IL-7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-21, **IL-23**, IL-27, **GM-CSF,**

II- Récepteurs des interférons (récepteur des cytokines de type II)

- 4 résidus Cys conservés
- pas de motif WSXWS conservé
- pas d 'activité tyrosine kinase intracellulaire

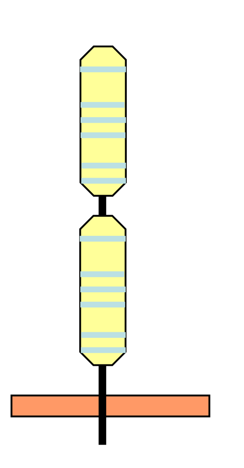


IFNα, IFNβ, IFNγ, IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28,IL-29

III-Récepteurs des TNF (type III)

- domaines répétitifs riches en cystéines (3 à 6)
- des membres de cette famille sont impliqués dans les phénomènes d'apoptose
- formation de trimères

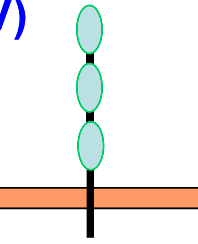
TNFα, TNFβ, CD40, NGF, FAS...



IV -Récepteurs de la superfamille des Immunoglobulines (type IV)

- formés de domaines de type Immunoglobuline

IL-1,IL-18, M-CSF, C-Kit

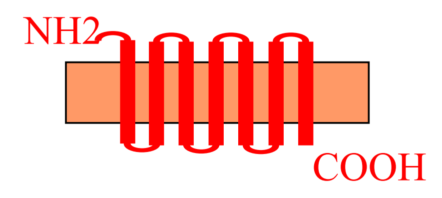


V- Récepteurs des chimiokines

- contiennent 7 domaines transmembranaires

IL-8, Rantes, MIP-1, PF4….

nouvelle nomenclature: CXCR, CCR, CX3CR, CR



VI RECEPTEURS DES FACTEURS DE CROISSANCE

- Apparentés à la superfamille des Ig
- Les seuls récepteurs à posséder une activité tyrosine-kinase intrinsèque dans leur portion intracytoplasmique
- Regroupés sur la base de l'expression de 5 domaines Ig-like extracellulaires
- PDGFR, LM-CSFR, EGFR, SCF.

Cytokines pro-inflammatoires Immunité innée

TNF, IL-1,IL-6, IL-12, IL-23, IL-8

LE FACTEUR DE NECROSE TUMORALE (TNF)

- **CARACTERISTIQUES** : Ctk pléïotropique à large spectre d'activités biologiques
  - **Deux types de TNF:TNFα** ou cachectine sécrétée par **Mo/Mθ; TNFβ** ou lymphotoxine sécrétée par LyT et B stimulés
- **RECEPTEUR DU TNF**
  - Deux TNF-R fixant TNFα et TNFβ avec la même affinité. Expression augmentée par IFNγ
- **ACTIVITES BIOLOGIQUES (I)**
  - **Médiateur essentiel de la phase effectrice de R.I.**
    - ↑expression de chaîne α (Ag Tac ou CD25) de l'IL-2R sur LyT, ↑expression des Ag du CMH
    - Action sur différenciation des LyB
    - Puissant médiateur de la R° inflam . Médiateur principal des réponses de l'hôte vis à vis des bactéries Gram- (LPS)
  - **A Faible concentration:**
    - Augmente l'adhésion des leucocytes aux endothéliums vasculaires
    - Activation des neutrophiles; Stimulation des monocytes/Macrophages **(IL-1, IL-6**)
  - **A Forte concentration et passage dans le sang:**
    - Entraine la fièvre; Augmente la sécrétion de l'IL-1 et l'IL -6 dans la circulation
    - Induction de l'apparition des protéines de la phase aiguë (CRP)
    - Activation de la coagulation
  - **A très forte dose ou en cas de grave septicémie à Gram-:**
    - Dangereux
    - Coagulation intravasculaire, hypotension, hypoglycémie…

LE FACTEUR DE NECROSE TUMORALE (TNF)

- **ACTIVITES BIOLOGIQUES (II)**
  - **Activités anti-tumorales**
    - **Facteur de nécrose tumorale** (in-vivo nécrose des tumeurs transplantables)
      - Effet indirecte : thrombose de la néovascularisation (activité pro-coagulante des cellules endothéliales)
    - **Propriétés cytotoxiques:**
      - In-vitro cytotoxique et cytostatique contre certaines lignées tumorales
      - Effet augmenté par IFNγ (par augmentation du TNF-R)
    - **Rôle dans l'immunosurveillance anti-tumorale**
      - ↑activité cytotoxique des NK
      - Induction des LyTc alloréactifs
      - Génération des LyT CD8+ en synergie avec IL-2
  - **Activité anti-virale et anti-parasitaire**

L'INTERLEUKINE-1(IL-1)

LAF (lymphocyte activating factor); illustre le mieux les concepts de pleïotropisme et de redondance.

❑STRUCTURE:

Deux formes : IL-1α: 159aa, PM=17,5kDA; IL-1β: 153aa, PM=17,3kDa

❑RECEPTEUR : superfamille des Ig

1R «actif » de type I
1R « chélateur » de type II
- un Antagoniste IL_1 RA

Multiplicité des cibles cellulaires; Même récepteur pour les 2 for

❑SOURCES CELLULAIRES : monocytes, macrophag ... **NK, cel. endothéliales, astrocytes, cel. microgliales, gliomateus** ... **tes et cel. de Langerhans, DC et cel. mésangiales rénales, PN, fibroblastes, chondrocytes, épithélium cornéen, cel. épith. thymiques.**

TNFα et IL_1β agissent en syn
et favorisent la libération d'
(cellules endothéliales, CML)

❑CIBLES CELLULAIRES

Cel. lymphocytaires (T, B et NK), monocytes/macrophages, cel. endothel., fibroblastes, cel. musculaires, kératinocytes, hépatocytes, SNC, cel. osseuses.

❑ROLE DE L'IL-1 DANS LA R.I.

Activation des Th (déclenche la synthèse de l'IL-2 et son récepteur)

Favorise coopération entre Th et macrophage (↑ICAM-1)

Prolifération et différenciation des LyB

Puissant médiateur de l'inflammation en synergie avec IL-6 et TNF (favorise synthèse des PRI)

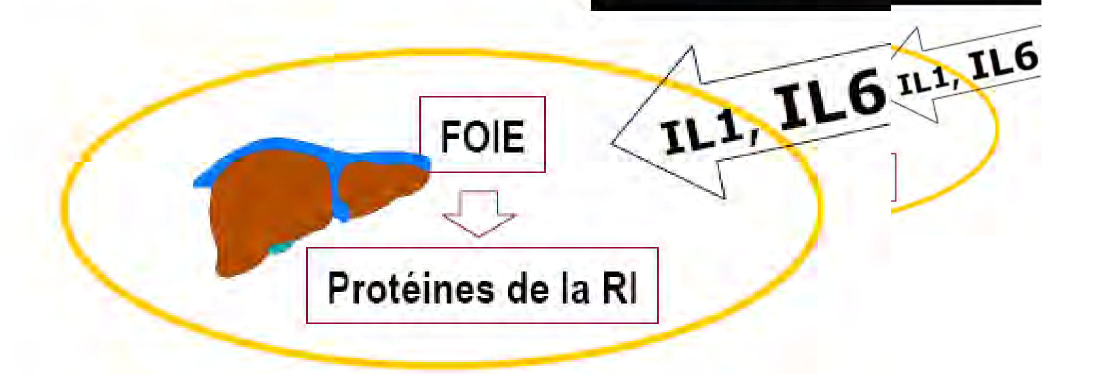
❑INHIBITEURS DE L'IL-1

Glucocorticoïdes, prostaglandines (synthèse); cyclosporine et IL-1Ra (compétiteurs)

IL-6 : Cytokine multifonctionnelle

- **Secrétés par les monocytes, LT,LB, cellules endothéliales, fibroblastes, hépatocytes…**
- **Facteur de différentiation terminale des LB**
- Activation des **hépatocytes,** sécrétion de plusieurs protéines plasmatiques de la phase de l'inflammation: **CRP**, fibrinogène…

hépatique important +++



La Famille de l'IL-12

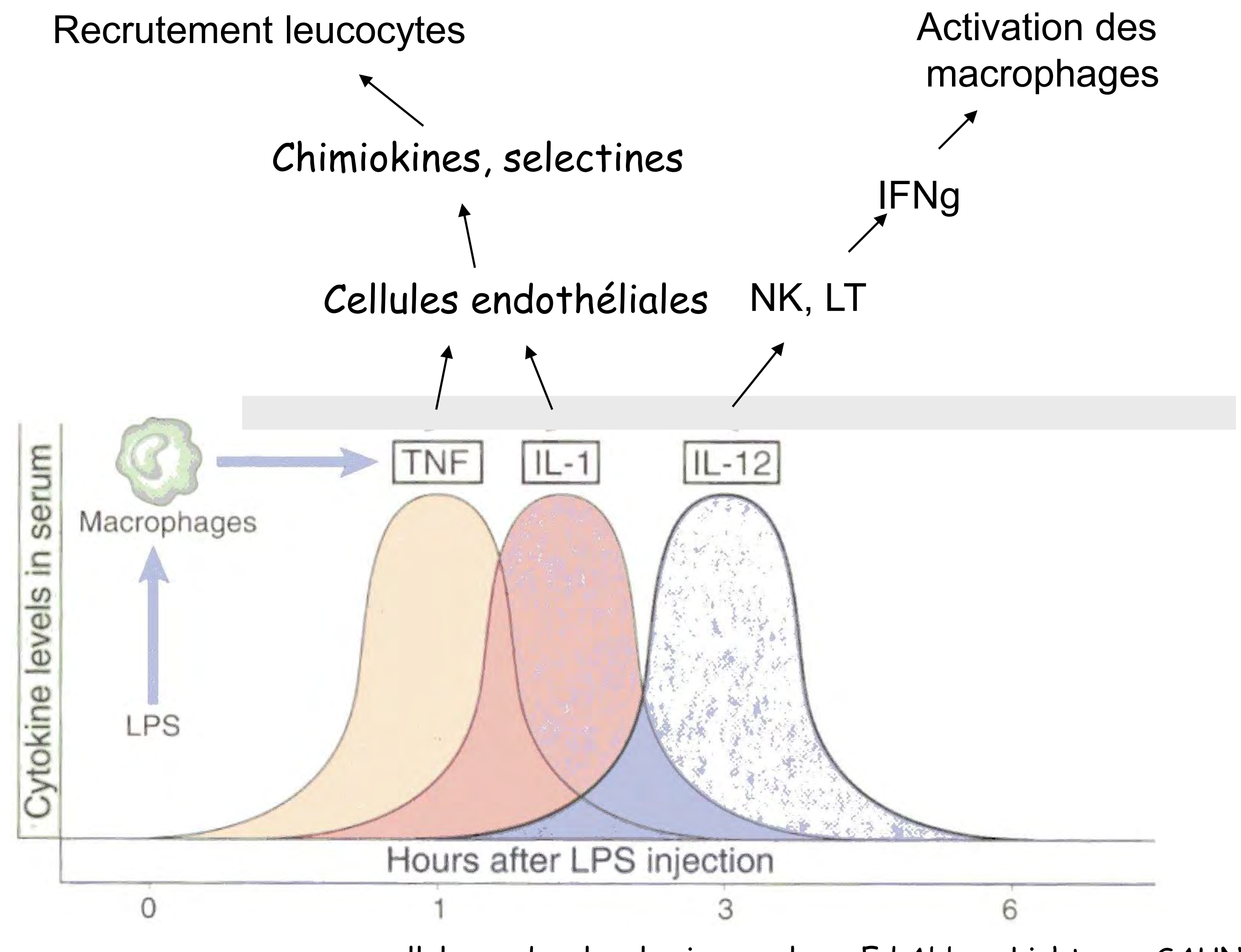
IL-12

- **Hétérodimère p35 et p40**
- **Récepteur: sous-unités β1 et β2**
- **Agit de façon contraire à l'IL-4;**
- Stimule la différenciation des cellules TH0 CD4+ **TH1 productrice d'IFN-γ**
- Médiateur primaire des **R.I. innées** aux microbes intracellulaires
- Inducteur de l'immunité à médiation cellulaire
- **Stimules la synthèsede l'IFN-γ par les cellules T & NK**
- Accroit l'activité cytotoxique des CTLs & NK cells
- Produite essentiellement par **macrophages et cellules dendritiques**

IL-23

- **Hétérodimère: p19 et p40 (même p40 que IL-12)**
- **Récepteur: sous-unités spécifiques β1 et IL-23**
- Produlte par DCs activées
- Induit la synthesis de cytokines pro-inflammatoires(eg, IL-17) par cell TH1 CD4+
- **N'induit** pas la production d'IFN-γ
- **Impliquée dans de nombreuses pathologies autoimmunes**
- Sous-unité IL-23 specifique du récepteur homologue de la sous-unité β2 de l'IL-12
- Rôle clé dans l'immunité innée contre les microbes pathogènes

Rôles des cytokines dans l'immunité innée et dans l'inflammation



cellular and molecular immunology, Ed:Abbas, Lichtman, SAUNDERS

CHIMIOKINES

- ✓ Source variée, pas uniquement les cellules du SI
- ✓ petite taille (90 à 130 aa)
- ✓ 4 résidus cystéines conservés

-> classification en fonction des résidus en région N-terminale

- ✓ > 50 chimiokines différentes , > 20 récepteurs différents
- ✓ 4 familles distinctes de chimiokines (20 à 45% d ’homologie)

Chimiokines divisées en 4 familles:

- Famille CxC : deux premières cystéines séparées par un AA
  CXCL8 (IL-8): Neutrophiles
  CXCL7 (NAP-2): Basophiles
  CXCL12 (SDF-1): LB
  Récepteur : CXCR

- Famille CC : deux premières cystéines adjacentes
  CCL2 (MCP1): Monocytes
  CCL5 (Rantes): Monocytes
  CCL1 (eotaxine): Eosinophiles
  Récepteur : CCR

- Famille XC : lymphotactine
  La première cystéine est remplacée par un AA
  XCL1 et XCL2 : Lymphocytes et NK
  Récepteur : XCR

- Famille CXXXC : 3 Aas aléatoires entre les 2 premières cystéines
  CX3CL1 (Fractalkine): permet l'adhérence des leucocytes sur les cellules endothéliales
  Récepteur : CX3CR

L'INTERLEUKINE-8 (IL-8) et LA FAMILLE DES CHEMOKINES

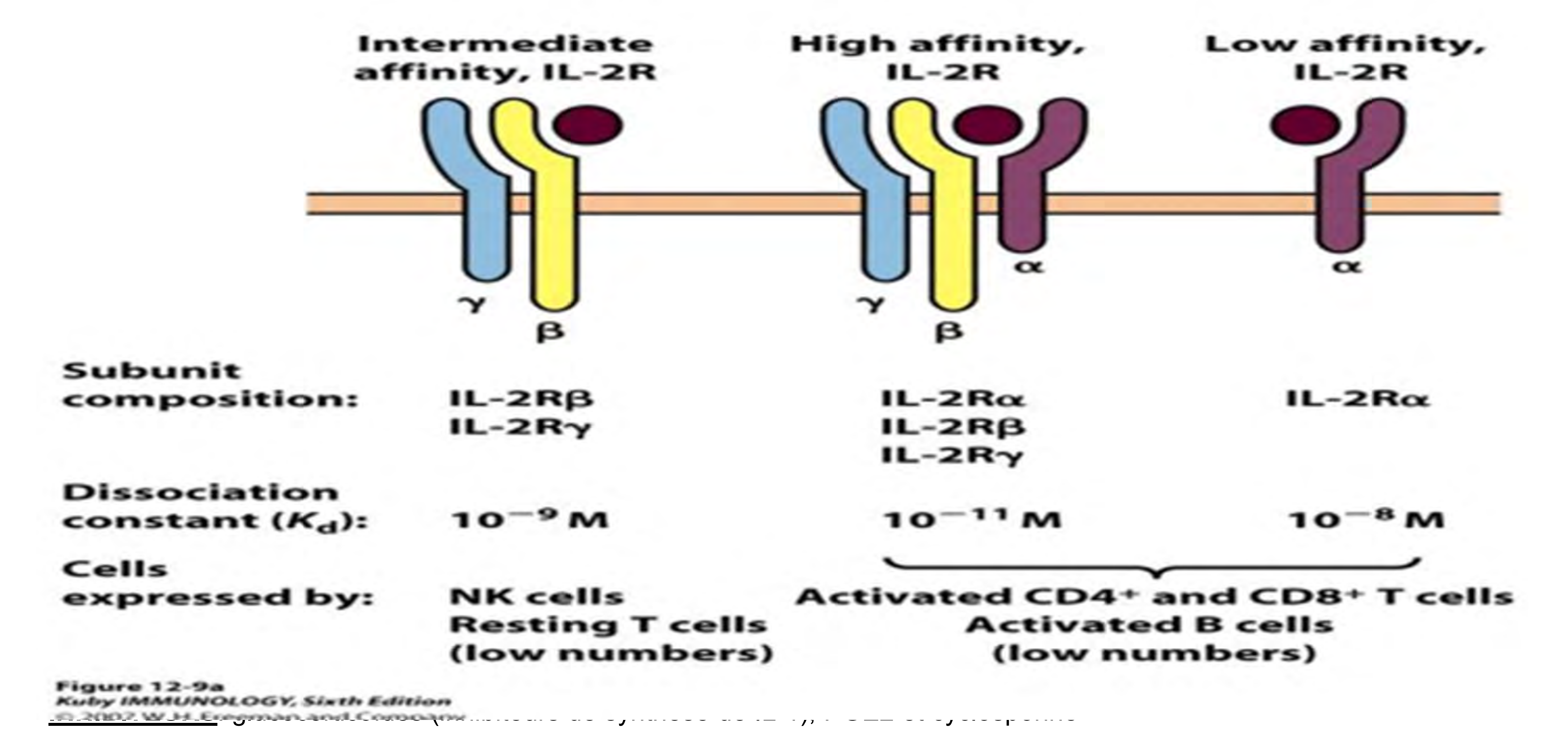
- IL-8 appartient à la famille des chémokines, molécules présentant de fortes homologies de séquence, exerçant toutes une activité chimiotactique

		Neutro	Baso	Eosino	Lympho	Mono
α-chémokines C-X-C	**IL-8**	+	+	+	+	-
	GROα/β/γ	-	+	-	-	-
	ENA 78	+	-	-	-	-
	PF-4	±	-	-	-	±
	IP-10	-	-	-	-	+
	NAP-2	+	-	-	-	-
β-chémokines C-C	MCP1/2/3/4	-	+	+ MCP3	-	+
	MIP-1 α/β	-	+	+MIP-1α	+	+
	RANTES	-	+	+	+	+
	Eotaxine	-	-	+	-	-

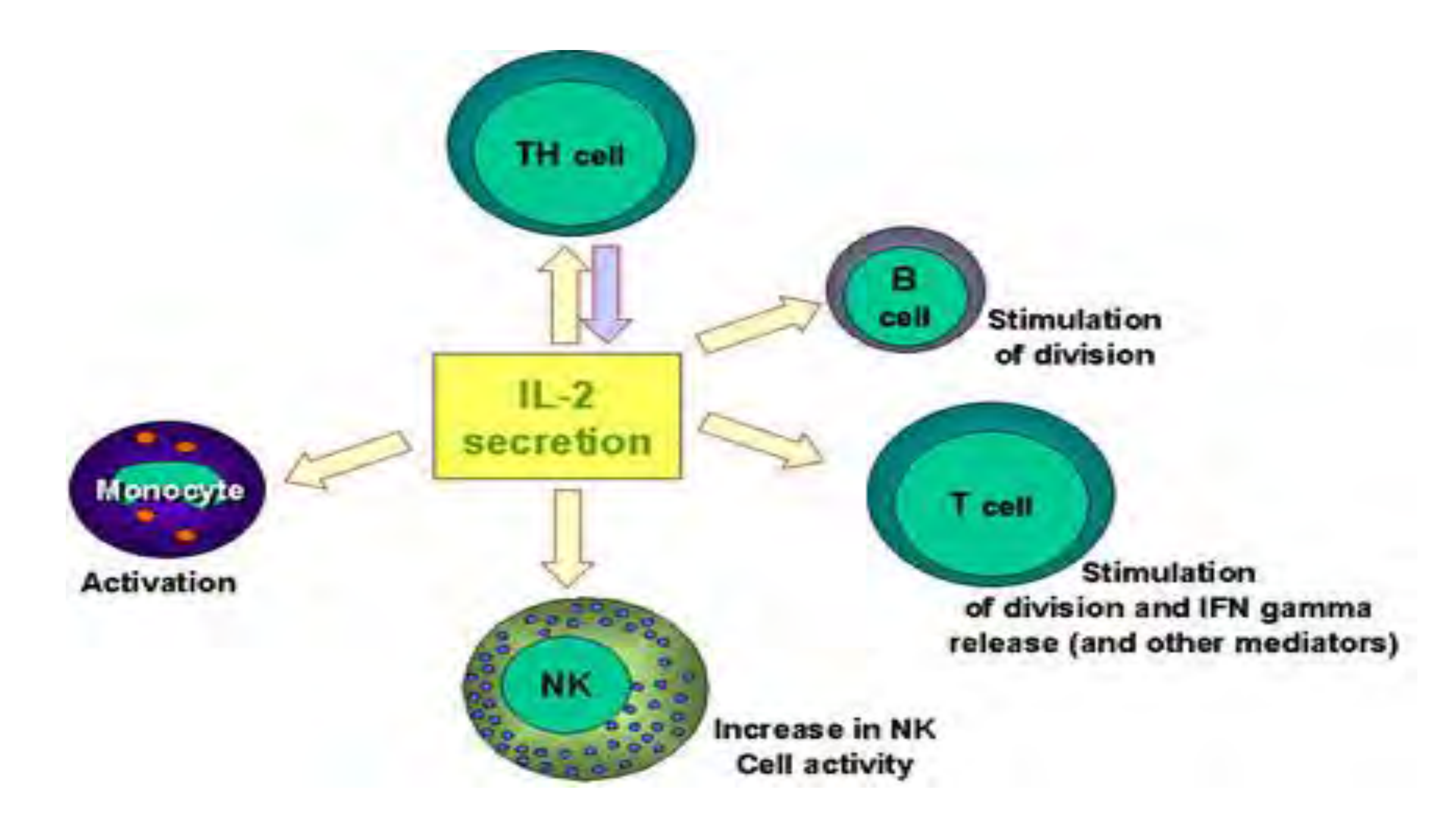
- Famille des chémokines divisée en 2 groupes sur la base de la présence de 2 résidus cystéine conservés qui sont adjacents **(C-C : β-chémokines)** ou séparés par un acide aminé **(C-X-C: α-chémokines)**
- L'IL-8 appartient au groupe des α-chémokines.

Cytokines
Immunité adaptative
IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-15

L'INTERLEUKINE-2 (IL-2)



IL-2 : cytokine des réponses immunitaires spécifiques



L'INTERLEUKINE-4 (IL-4)

Initialement BCGF I (B Cell Growth Factor I)

Synthétisée par **TH2**, les basophiles, Ly B et cel. stromales de M.O.

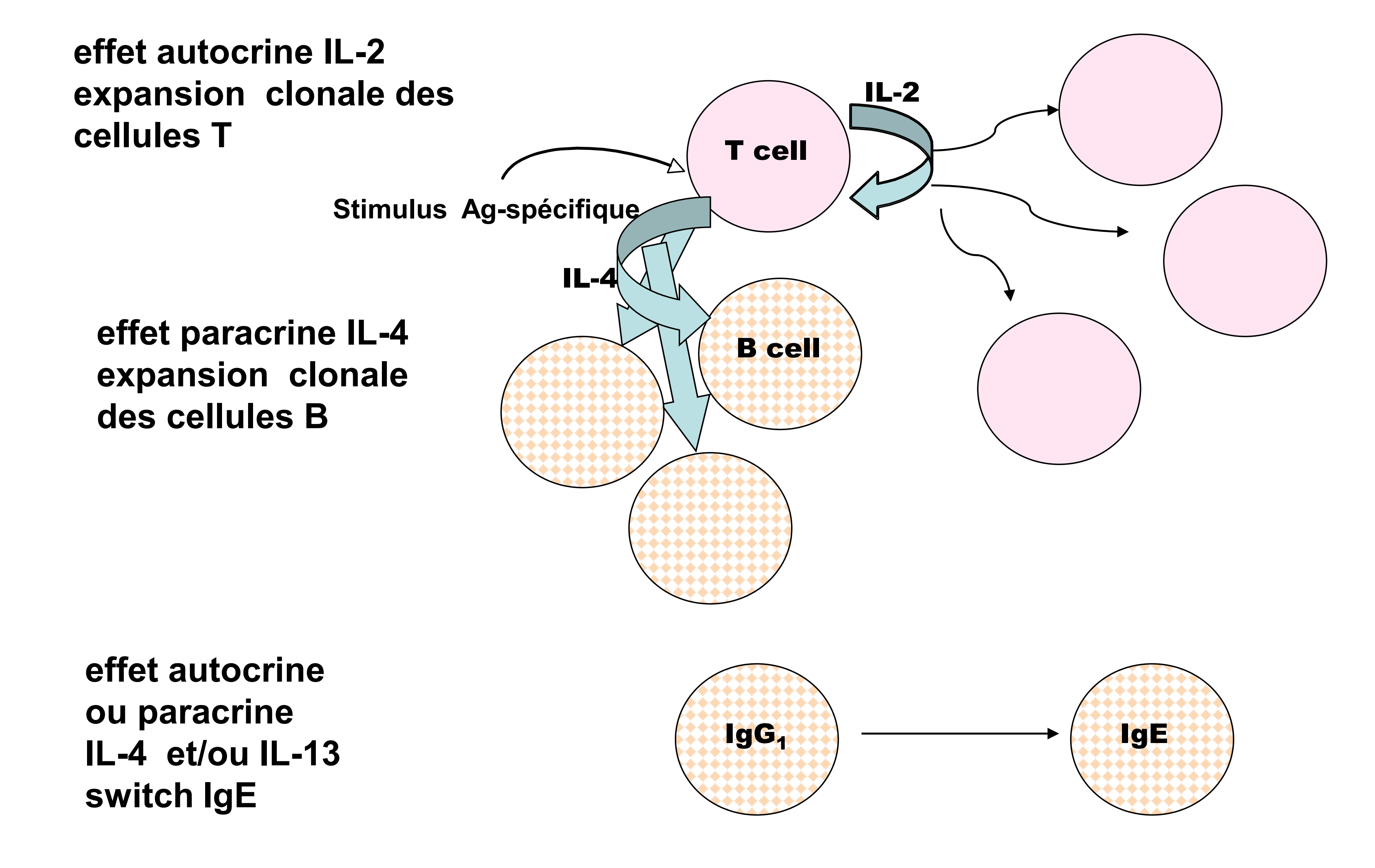
Récepteur IL-4R : 2 sous-unités

- **1 s/u alpha qui lie l'IL-4**
- **1 s/u bêta nécessaire pour former un récepteur de haute affinité**

IL-4Ra (forme soluble d'IL-4R) : rôle d'antagoniste

ACTIVITES BIOLOGIQUES

- **Augmentation de prolifération des Ly B**
- **Stimulation de production des IgE et IgG4**
- **Accroît l'expression de CD23 mbnaire (RFc des IgE de faible affinité)**
- **Augmente l'expression du CD23 soluble**
- **Cytokine anti-inflammatoire (inhibant prod. de Ctk inflam. par monocytes**
- **Favorise l'interaction entre TH2 et B (↑ mol. CMH sur Ly B)**
- **Activation de prolifération des NK**


effet autocrine IL-2
expansion clonale des cellules T
IL-2
T cell
Stimulus Ag-spécifique
IL-4
effet paracrine IL-4
expansion clonale des cellules B
B cell
effet autocrine
ou paracrine
IL-4 et/ou IL-13
switch IgE
IgG1
IgE

L'INTERLEUKINE-5 (IL-5)

- Anciennement BCGF II
- Ctk produite par TH2, basophiles et mastocytes activés
- Existe et agit le plus souvent s/f de dimère
- Récepteur IL-5R: 2 sous-unités
  - 1 s/u alpha qui lie l'IL-5 avec faible affinité; pas transduction du signal
  - 1 s/u bêta: ne lie pas l'IL-5, nécessaire pour IL-R de forte affinité, transduc. du signal
  - IL-5Ra (forme soluble) : rôle d'antagoniste
- ACTIVITES BIOLOGIQUES
  - Action sur prolifération des Ly B et leur sécrétion des IgM, IgG et IgA
  - Induction de colonies d'éosinophiles à partir de précurseurs médullaires
  - Synergie avec IL-4 pour production d'IgE

L'INTERLEUKINE-10 (IL-10)

- Initialement CSIF (facteur inhibant la synthèse des cytokines)
- **Sources cellulaires:**
  - **Cellules TCD4+ de type TH2**
  - **Cellules B normales, cellules de lymphomes B**
  - **Macrophages**
  - **Cellules TCD8+ et kératinocytes**
- **ACTIVITES BIOLOGIQUES**
  - **Inhibe la synthèse de Ctk (IL-2, IFNγ, LT) par TH1 activés en présence de CPAg**
  - **Inhibition de prolifération de Cellules dépendantes des Mo/Mθ**
  - **Inhibe la fonction accessoire des la CPAg**
    - **Action de régulation de l'IL-10 sur IFNγ, avec ↓Ag du CMH classe II**
  - **Prolifération et différenciation des cellules B (favorise production IgM, IgG et IgA)**

L'INTERLEUKINE-15 (IL-15)

- ❑ **Ctk à spectre largement redondant avec celui de l'IL-2**
- ❑ **Action de façon privilégiée sur les LyT**
- ❑ **Action également sur les LyB et NK**
- ❑ **IL-2R et IL-15R partagent les mêmes chaînes β et γ**
- ❑ **IL-15R possède une troisième chaîne α qui lui est spécifique**

L'INTERLEUKINE-9 (IL-9)

- ❑ **Synthétisée par les LyTCD4+ activés Produite par les cellules Th2**
- ❑ **Active surtout sur les thymocytes**
- ❑ **Augmente les réponses Th1 par inhibition de l'apoptose des cellules T**
- ❑ **Cible cellulaire (lymphocytes T, B, mastocytes)**
- ❑ **Favorise aussi la prolifération des progéniteurs érythrocytaires**

INTERLEUKINE-7 (IL-7)

- Facteur de croissance et d’activation des thymocytes , LyT
- Prolifération lymphocytes pré-B,
- Facteur d’activation des macrophages (sécretion TNFα, IL-1, IL-6

INTERLEUKINE-13 (IL-13)

- Similarités structurale et fonctionnelle avec IL-4

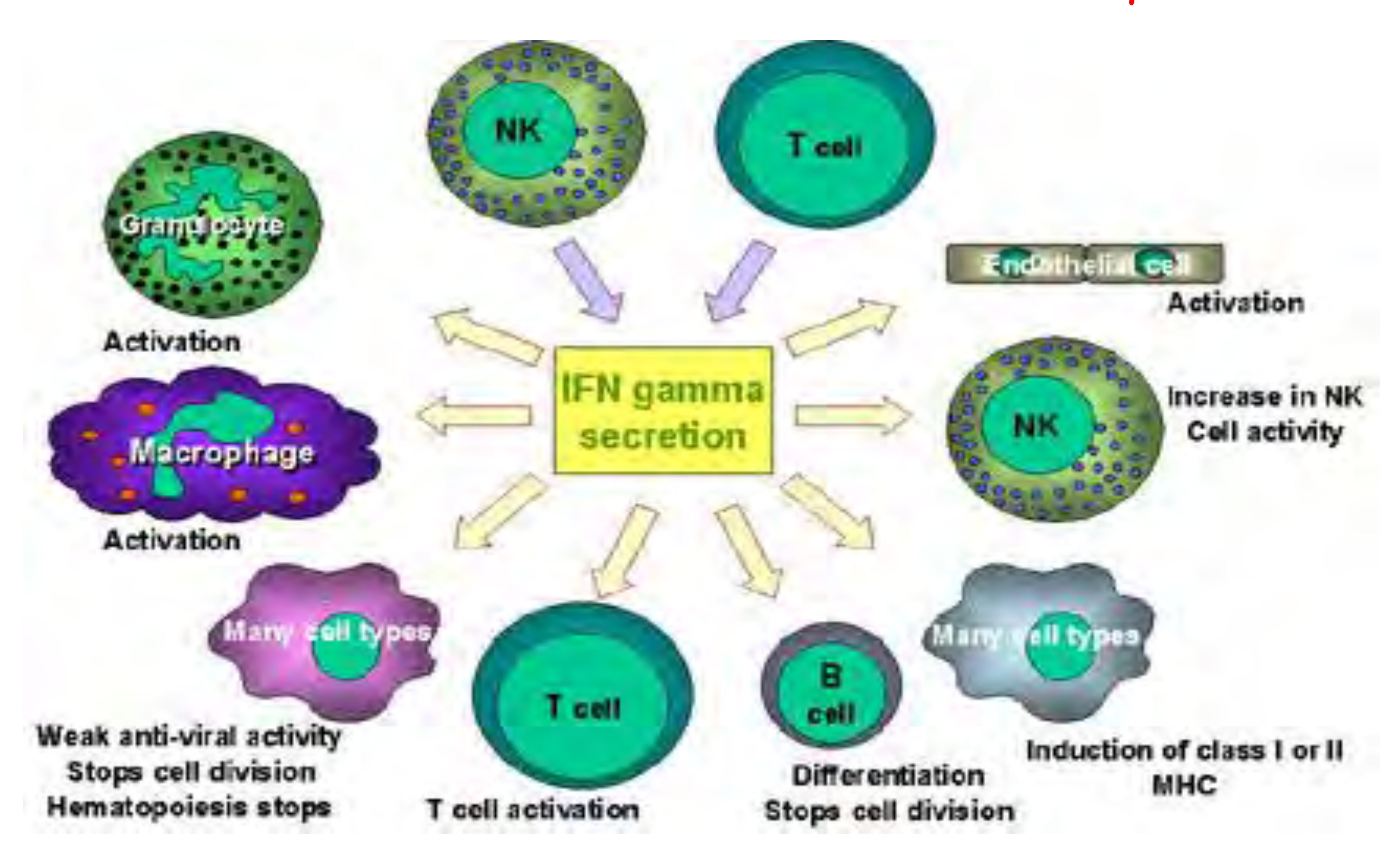
LES INTERFERONS (IFNs)

- Protéines douées d'activité **anti-virale** et de propriétés immunomodulatrices et antitumorales
- Trois type d'interférons
  - **IFNα** produit par leucocytes (macrophages, cellules B…)
  - **IFNβ** produit par fibroblastes
  - **IFNγ** produit essentiellement par LyT activés.
    - **Récepteur membranaire différent de ceux de IFNα et IFNβ**
    - **Activité antivirale différente de celle des IFNα et IFNβ (restriction d'espèce, efficacité fonction du type de virus, induction plus lente)**
    - **Active les capacité cytotoxiques des macrophages vis-à-vis des cibles tumorales (activation de la NO-synthétase)**
    - **Active les capacité cytotoxiques des LyTc et des NK**
    - **↑ expression du RFcγ de haute affinité sur les cellules myélomonocytaires**
    - **↑ expression des Ag du CMH (classe I sur ttes les cellules, classe II sur macrophages, cellules B, et mastocytes**
    - Rôle important dans la polarisation TH1/TH2 (puissant inhibiteur de la prolifération TH2)

Les interférons et leur mode d'action

	Interféron de type I		Interféron de type II
Cytokine	IFNα	IFNβ	IFNγ
Nombres	≅ 20	1	1
Source	leucocytes	nombreuses cellules (fibroblastes)	LT CD4+ Th1 LT CD8+ NK
Cellules cibles	Induction état anti-viral sur toutes les cellules		macrophage
Effets biologiques	Inhibition de la réplication virale Augmentation de l'expression de CMH 1 Activation des cellules NK		Augmentation de l'expression de CMH I et CMH II Activation des macrophages Activation de la voie Th1

L’immunité à médiation cellulaire : IFN- γ



LE CONCEPT TH1/TH2

CYTOKINES DES R.I.
1°) Sous-populations de Ly TCD4 Th1 et Th2

LyT CD4 : pivot, chef d'orchestre de la R.I.

Deux s/p de T CD4 selon un profil distinct des Ctks produites

Ly T CD4 naïf : activé par Ag via liaisons avec **DC** (TCR/CD3, CD28)

Activation nécessitant sécrétion par la CPA de **IL-10** et **IL-12**

	TH1	TH2
IL-3, TNFα, GM-CSF	+	+
IL-2, IFNγ, TNFβ	**+**	–
IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13	–	**+**
R.I. plutôt cellulaire	**+**	–
R.I. plutôt humorale	–	**+**

IL-12 relayé par STAT4: cytokine de différenciation de TH0 en TH1

IL-4 relayé par STAT6: cytokine de différenciation de TH0 en TH2

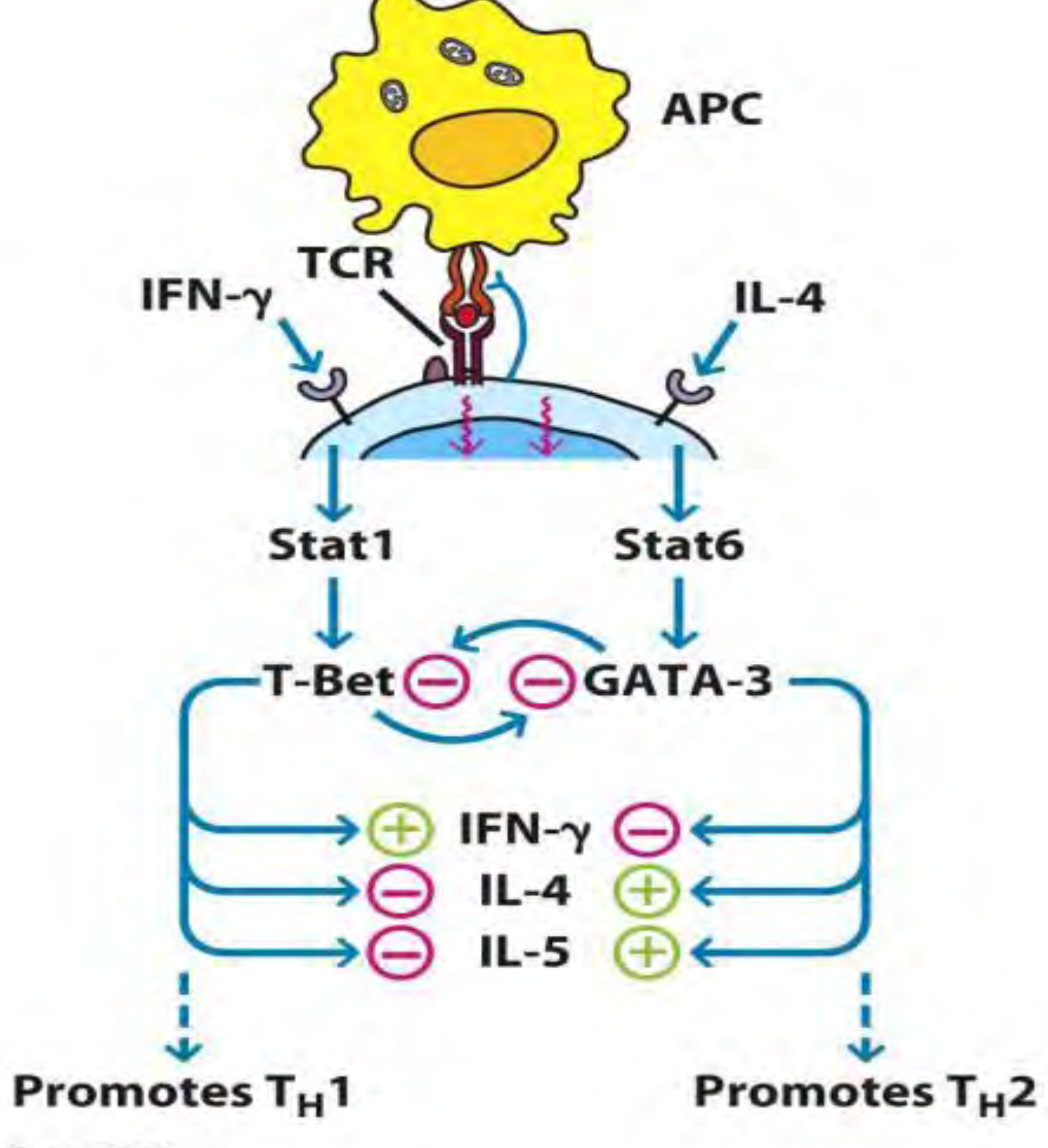


Figure 12-13
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition

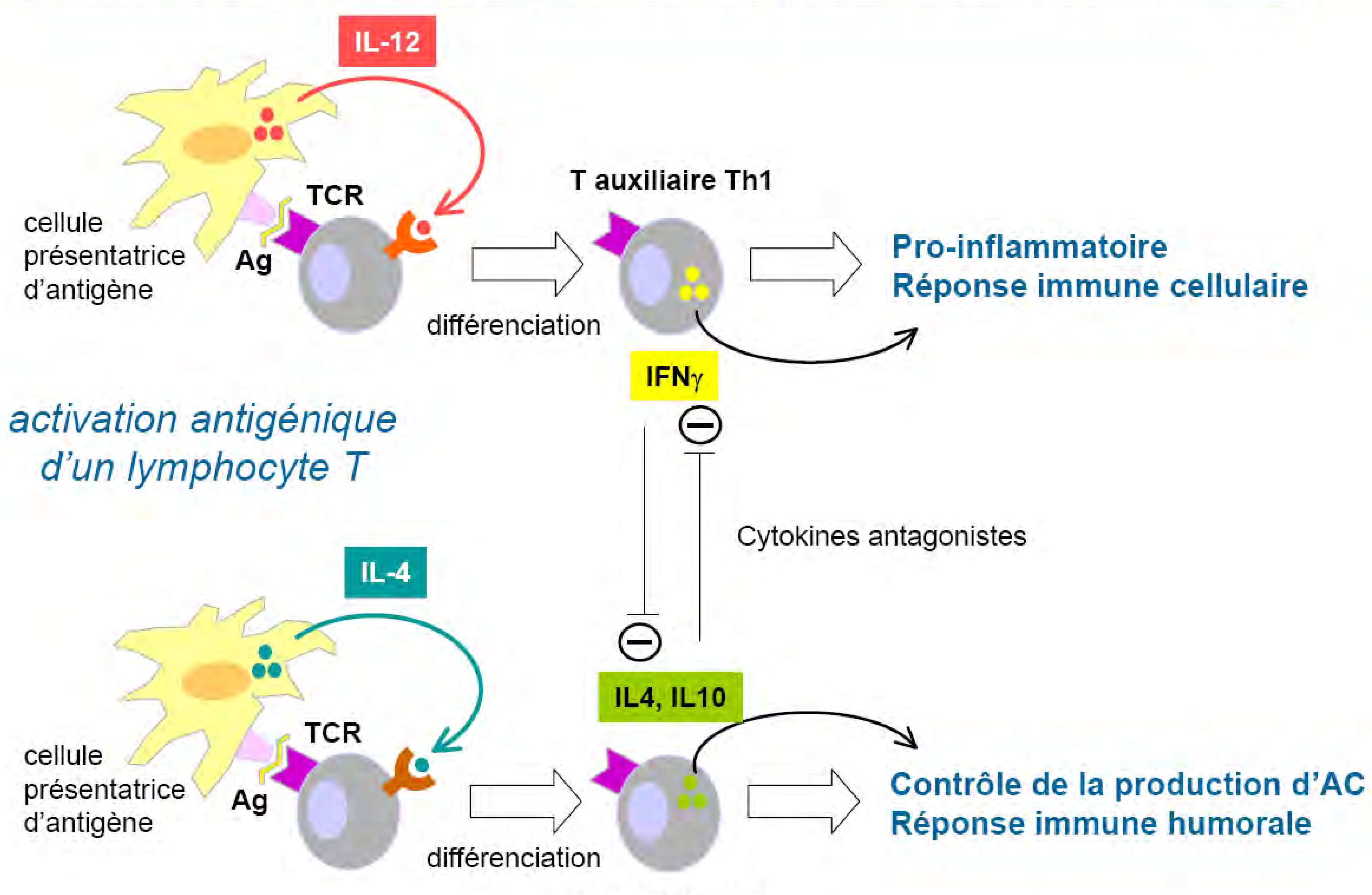
REPONSES DE TYPE TH1 ET TH2

- **Deux types de Ly T CD4+:**
  - **Ly TH1**
    - Produisant **IL-2** et **IFNγ**, **IL-3**, **TNF**
    - Médiateurs des **R.I. cellulaires**
      - Génération des CTL grâce à l'IL-2
      - HSR grâce à IFNγ (activation des Mθ)
  - **Ly TH2**
    - Produisent **IL-4**, **IL-5**, **IL-6**, **IL-10** et **IL-13**
    - Médiateurs des **réponses humorales (Ac)**
- **Fonctions régulatrices des cellules TH1 et TH2**
  - L'IL-10 régule négativement les cellules de type TH1
  - L'IFNγ régule négativement les cellules de type TH2

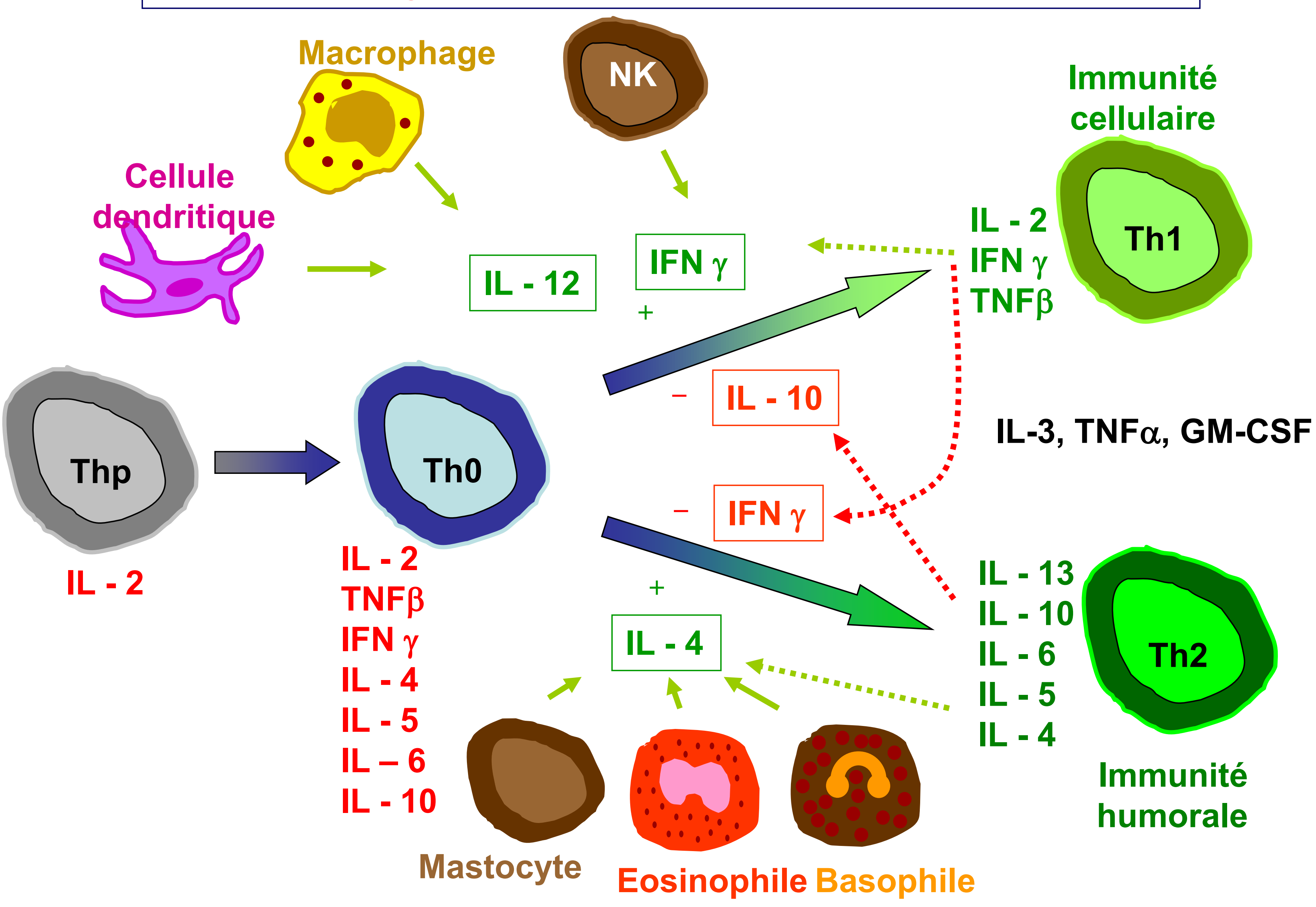
Une réponse de type TH1 ou TH2 dépend du type de cytokines produites au début de la R.I.

- **Si environnement riche en IL-2 (macrophages) et IFNγ** (Cell. NK) → **TH1**
- **Si environnement riche en IL-4 (PB, LyB) → TH2 (réponse humorale)**

Les cytokines régulent la réponse immune T



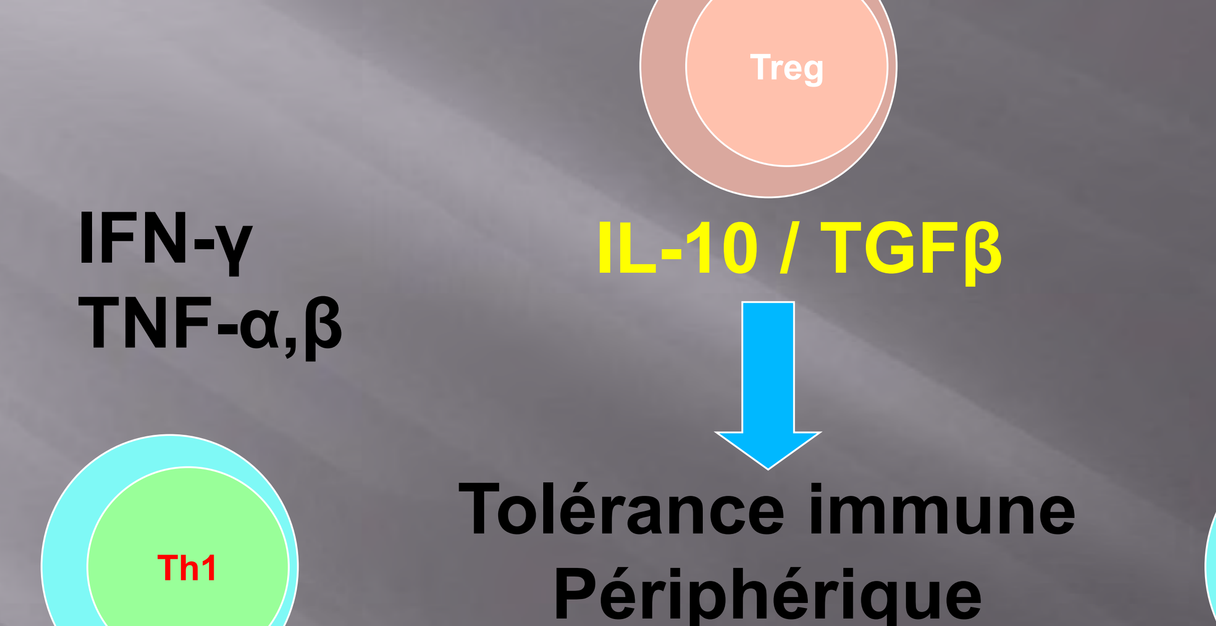
Rôles des cytokines dans l'immunité adaptative



CYTOKINES ACTIVES SUR LES MACROPHAGES

- **Le M.I.F** : Facteur inhibant la migration des macrophages. Première cytokine mise en évidence
- **Le M.A.F** : facteur activant les macrophages, retentissement important sur l'activité fonctionnelle des macrophages. Le M.A.F ne serait autre que l'IFNγ
- **Le M.C.F:** facteur induisant la migration des monocytes





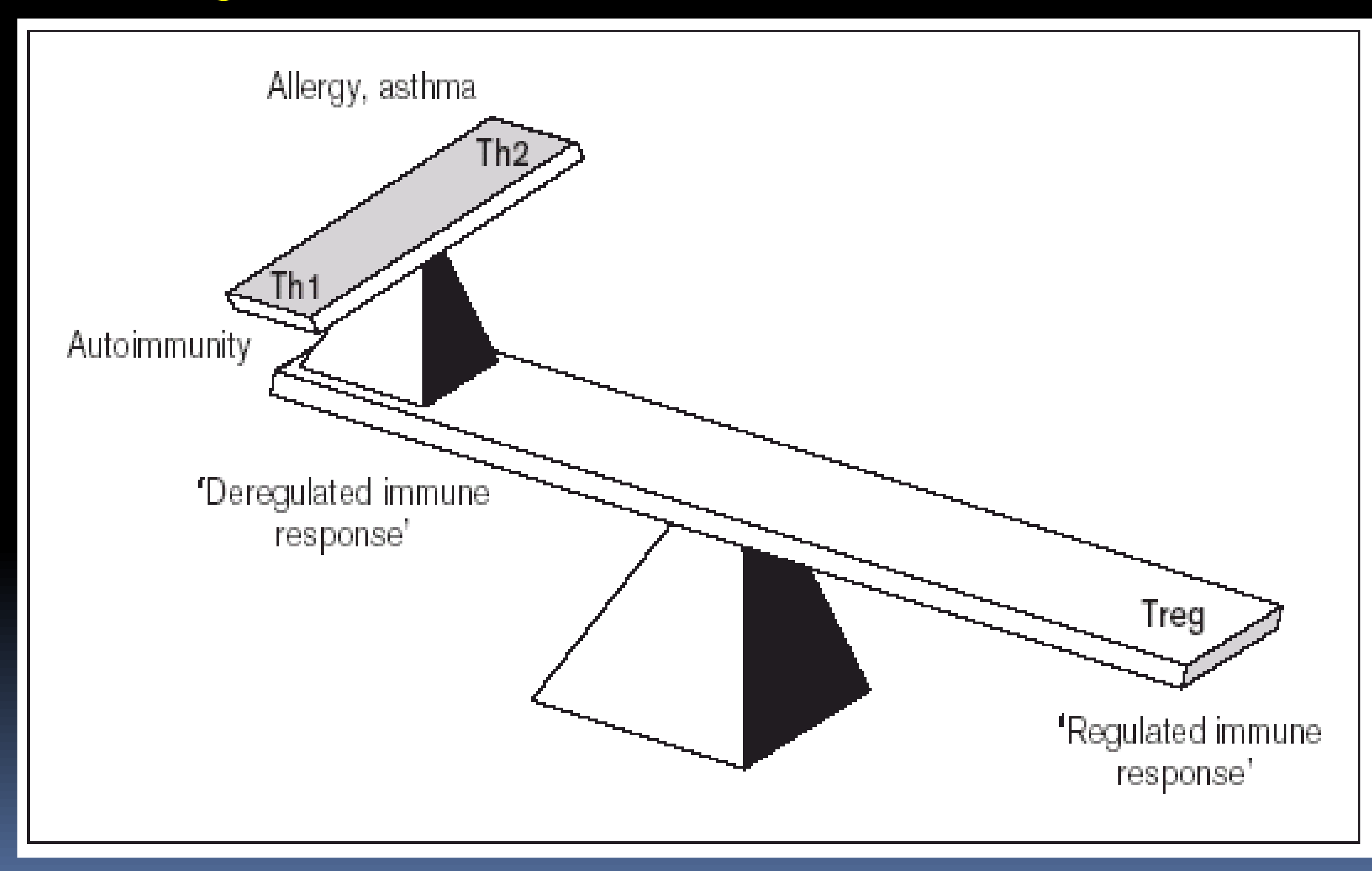
IL-4
IL-5
IL-6
IL-9
IL-13
IL-25

Th2

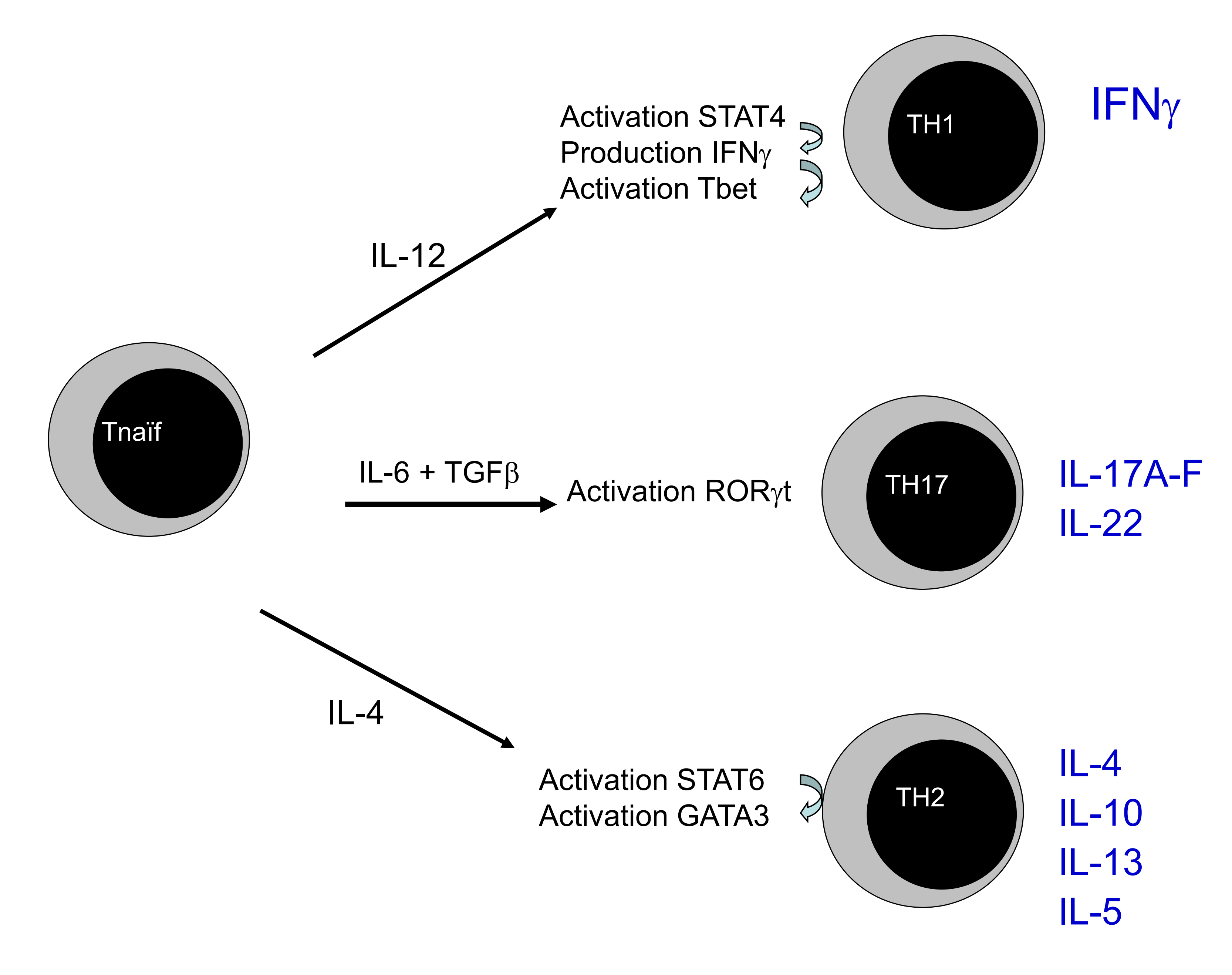
Autoimmunité
STAT4
T-bet

Allergie
STAT6
GATA-3

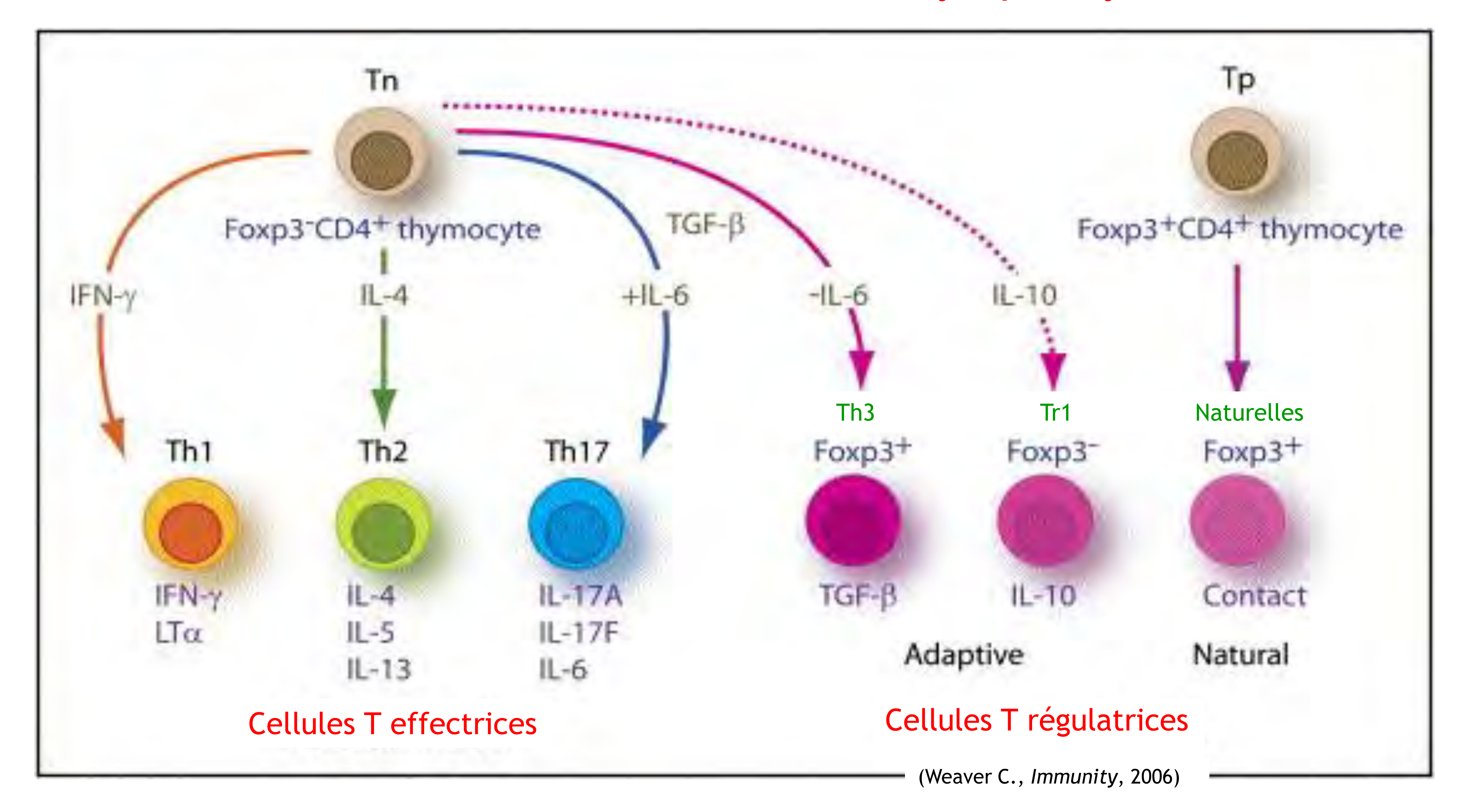
Régulation des effecteurs Th1/Th2



Lymphocytes Th17

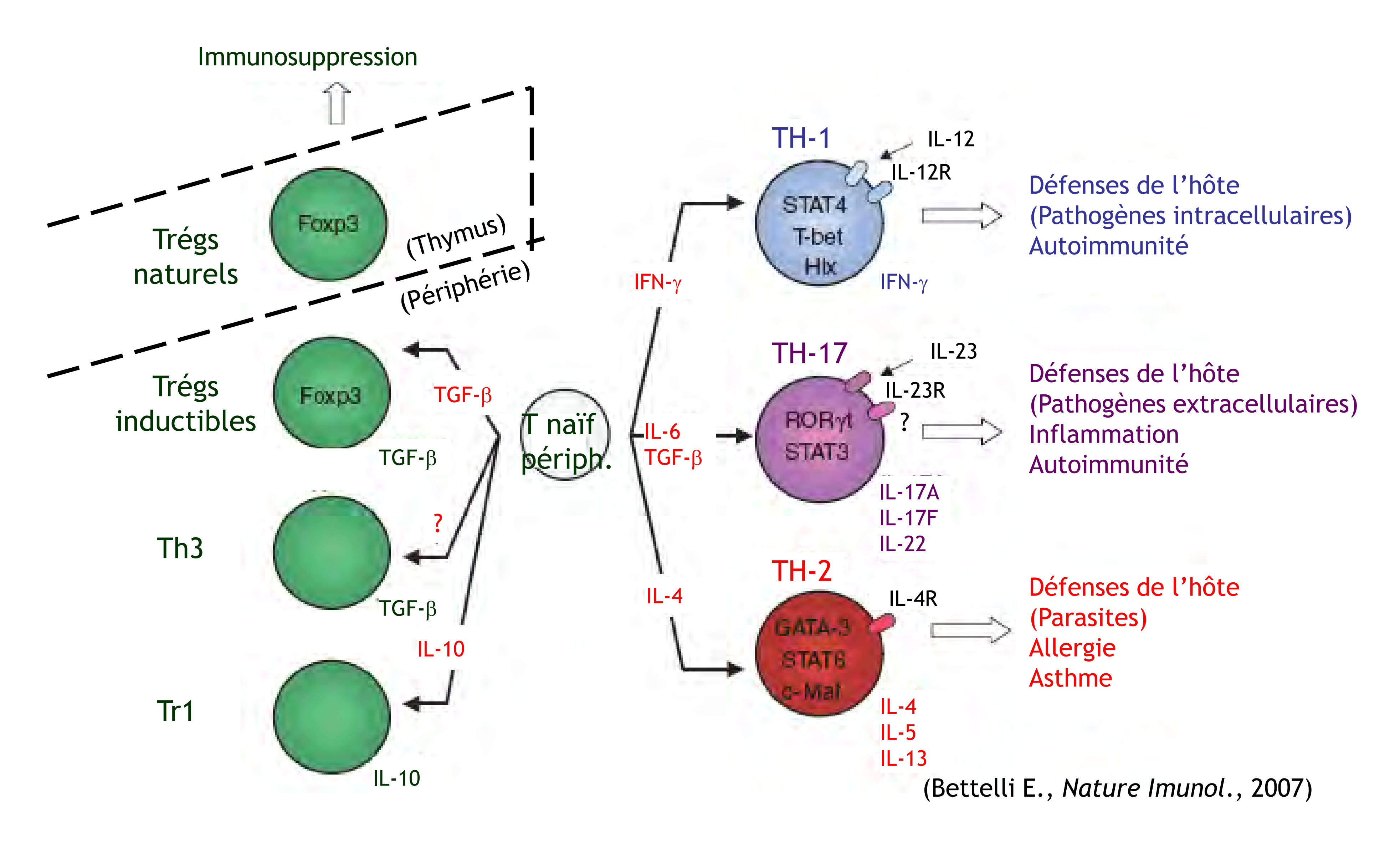

Tnaïf
IL-12
Activation STAT4
Production IFNγ
Activation Tbet
TH1
IFNγ
IL-6 + TGFβ
Activation RORγt
TH17
IL-17A-F
IL-22
IL-4
Activation STAT6
Activation GATA3
TH2
IL-4
IL-10
IL-13
IL-5

Nouveau modèle de différenciation des lymphocytes T CD4



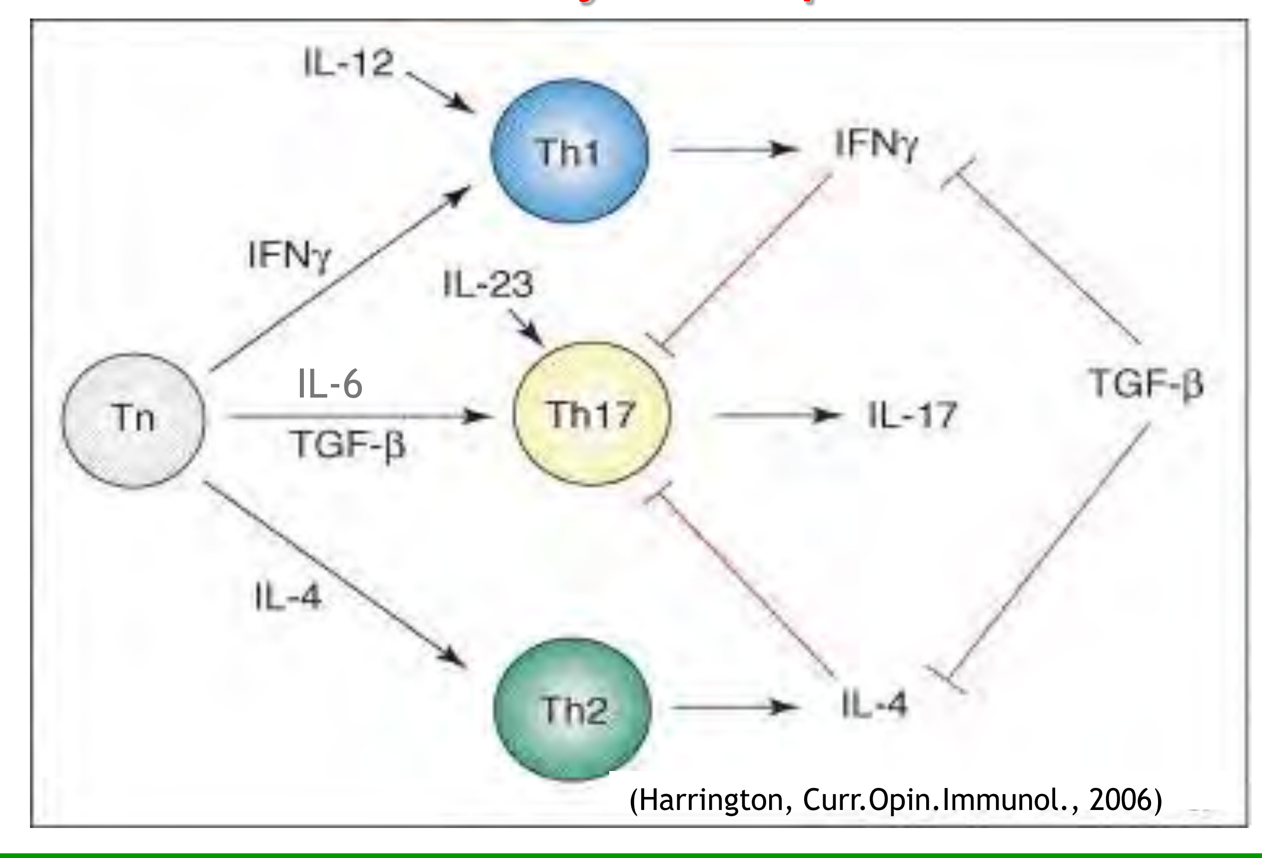
(Weaver C., *Immunity*, 2006)

Différenciation des CD4 et contrôle de la réponse immune



(Bettelli E., *Nature Imunol.*, 2007)

Ontogénie des cellules Th17
Réseau cytokinique



(Harrington, Curr.Opin.Immunol., 2006)

- Cytokines Th1/Th2 inhibent le développement Th17
- TGF-β requis pour le développement Th17:
  - action indirecte, car lève l'inhibition par IFN-γ et IL-4
  - action directe sur la différenciation des CD4 naïfs

Cytokines et Hématopoïèse

IL-3, IL-5, CSF, IL-13, IL-7

IL-3, IL-5, GM-CSF

• IL-3

Produite par les lymphocytes T.
Stimulation de la prolifération de tous les précurseurs hématopoïétiques.
différenciation des ostéoclastes.

• IL-5

Facteur de croissance et d'activation des éosinophiles et des lymphocytes B.

• GM-CSF

Facteur de différenciation des cellules myéloïdes
G = granulocyte (neutrophiles) macrophages..

CYTOKINES ACTIVES SUR LES C.S HEMATOPIETIQUES

GM-CSF (granulocyte/macrophage colony stimulating factor)

- Glycoprotéine (LyT, macrophage, cellules endothéliales)
- **Large spectre d'activité biologique**
- Induit la prolifération et différenciation des précurseurs des Mo/Mθ, P.N. et P.E.
- ↑synthèse d'histamine par cellules hématopoïétiques
- Active les polynucléaires et Mθ matures
- Induit cytotoxicité Mθ contre cellules tumorales et parasites
- ↑ phagocytose
- Induit production d'IL-1 par P.N.
- Récepteur : hétérodimère αβ (chaîne β commune à IL-3R et IL-5R)

G-CSF (granulocyte colony stimulating factor)

- Glycoprotéine produite par différents types cellulaires sauf Ly
- Produite par Mo/Mθ (endotoxine, Phorbol, IFNγ)
- Essentiellement active sur différenciation des granulocytes (P.N.+++)

M-CSF (macrophage colony stimulating factor)

- Glycoprotéine dimérique (2 chaîne liées par pont disulfure)
- Produite par grand nombre de cellules : Mo, fibroblastes, cell. endoth. et épith.
- Retrouvée en grande quantité dans le placenta et les urines
- Induit principalement la formation de colonies macrophagiques par cell. de M.O.

CYTOKINES ACTIVES SUR LES C.S HEMATOPOIETIQUES

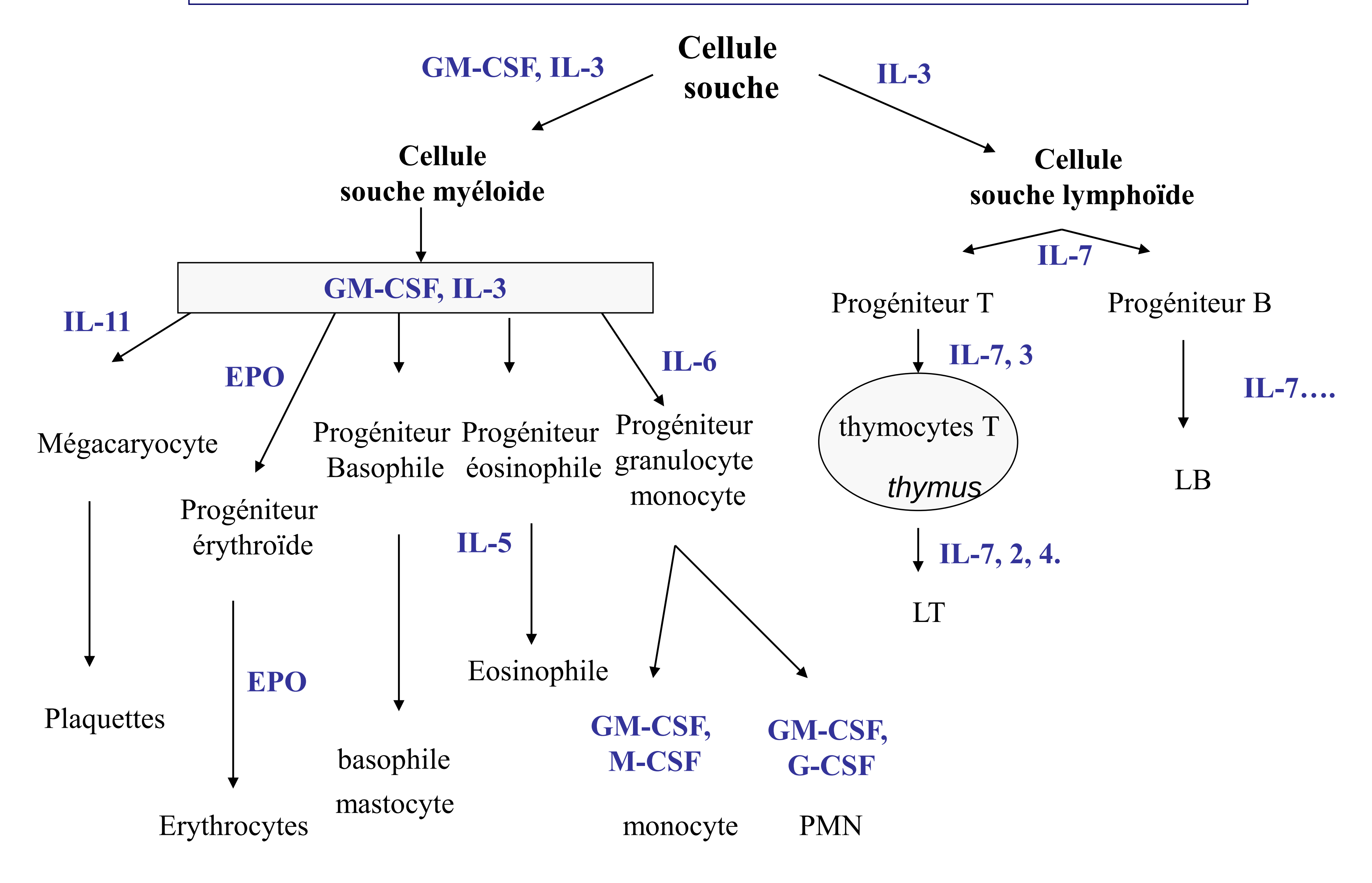
L'INTERLEUKINE-13 (IL-13)

- CARACTERISTIQUES
  - Egalement multi-CSF
  - Produite par lyT activés (TH1 et Tc), basophiles, et mastocytes stimulés
- RECEPTEUR
  - Hétérodimère αβ (chaînes de la famille des hématopoïétines)
  - S/U α lie IL-3 avec faible affinité (sans transduction du signal
  - S/U β ne fixe pas IL-3, mais est nécessaire pour transduction du signal
- ACTIVITES BIOLOGIQUES
  - **Survie et prolifération des C.S. multipotentes**
  - Protection des LyT jeunes contre cytotoxicité de progestérone,
  - **Prolifération et différenciation de la lignée mastocytaire**
  - Différenciation précoce des LyB

L'INTERLEUKINE-7 (IL-7)

- Produite par les cellules stromales de M.O.
- Produites par cellules de foie fœtal (spontanément)
- **Indispensable pour la lymphopoïèse**
  - Prolifération des pro-B et pré-B
  - Prolifération des thymocytes CD4-/CD8-

Rôles des cytokines dans l'hématopoïèse



Les antagonistes de cytokines

Fixation un récepteur => blocage activation
Fixation à cytokine => blocage interaction avec récepteur

Les antagonistes naturels

IL-1 ra

récepteurs solubles de l 'IL-2, IL-4, IL-6….;

Protéines virales

poxvirus -> récepteur soluble à l 'IFNg

EBV -> homologue de l 'IL-10

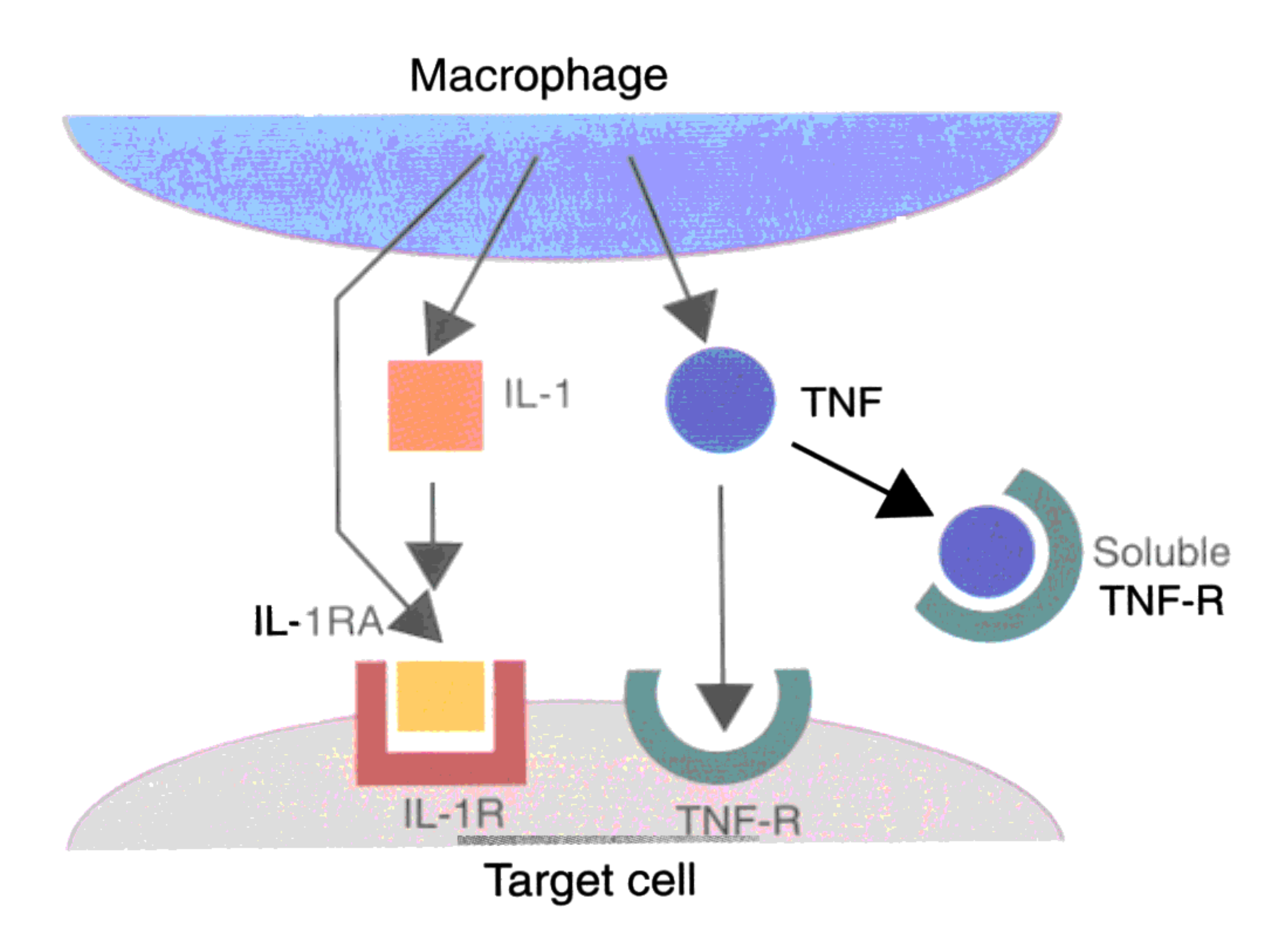
virus variole -> récepteur IL-1R soluble

Antagonistes non naturels

Anticorps anti-TNFa (Infliximab)
Protéine de fusion récepteur TNFa (Ethanercept Lenercept)
indication: maladie inflammatoire

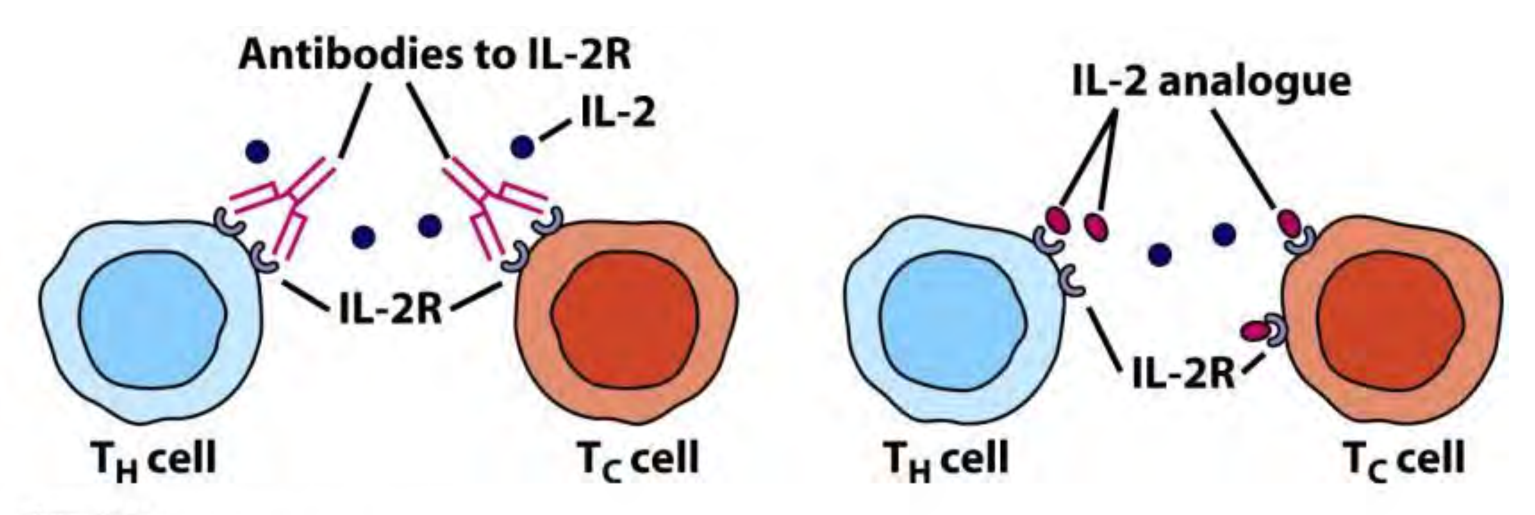
Anticorps anti-récepteur IL-2 (CD25) (Simulect, Zenapax)
indication: prophylaxie greffe rénale

contrôle de l'activité des cytokines exp: IL-1 et TNFα



Thérapies par les cytokines

Suppression de la prolifération des cellules T_H et de l'activation des cellules T_C



Cytokine-based therapies in clinical use

Agent	Nature of agent	Clinical application
Enbrel	Chimeric TNF-receptor/IgG constant region	Rheumatoid arthritis
Remicade or Humira	Monoclonal antibody against TNF-α receptor	Rheumatoid arthritis Crohn's disease
Roferon	Interferon α-2a*	Hepatitis B Hairy-cell leukemia Kaposi's sarcoma
Intron A	Interferon α-2b	Hepatitis C† Melanoma
Betaseron	Interferon β–1b	Multiple sclerosis
Avonex	Interferon β–1a	Multiple sclerosis
Actimmune	Interferon γ–1β	Chronic granulomatous disease (CGD) Osteopetrosis
Neupogen	G-CSF (hematopoietic cytokine)	Stimulates production of neutrophils Reduction of infection in cancer patients treated with chemotherapy, AIDS patients
Leukine	GM-CSF (hematopoietic cytokine)	Stimulates production of myeloid cells after bone marrow transplantation
Neumega or Neulasta	Interleukin-11 (IL-11), a hematopoietic cytokine	Stimulates production of platelets
Epogen	Erythopoietin (hematopoietic cytokine)	Stimulates red-blood-cell production

*Interferon α-2a is also licensed for veterinary use to combat feline leukemia.

†Normally used in combination with an antiviral drug (ribavirin) for hepatitis C treatment.

Unnumbered table pg 323
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition

Destruction des lymphocytes Th activées

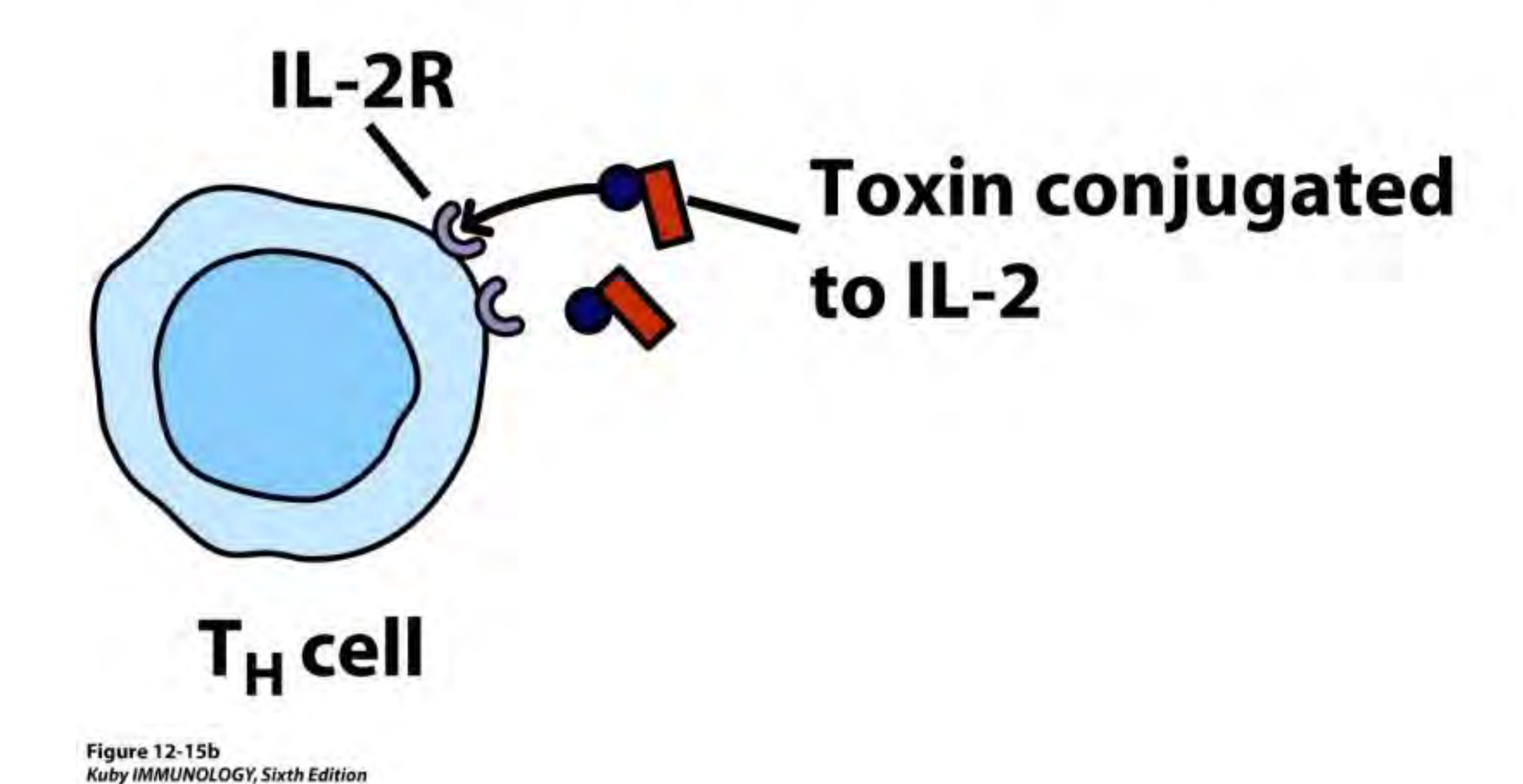
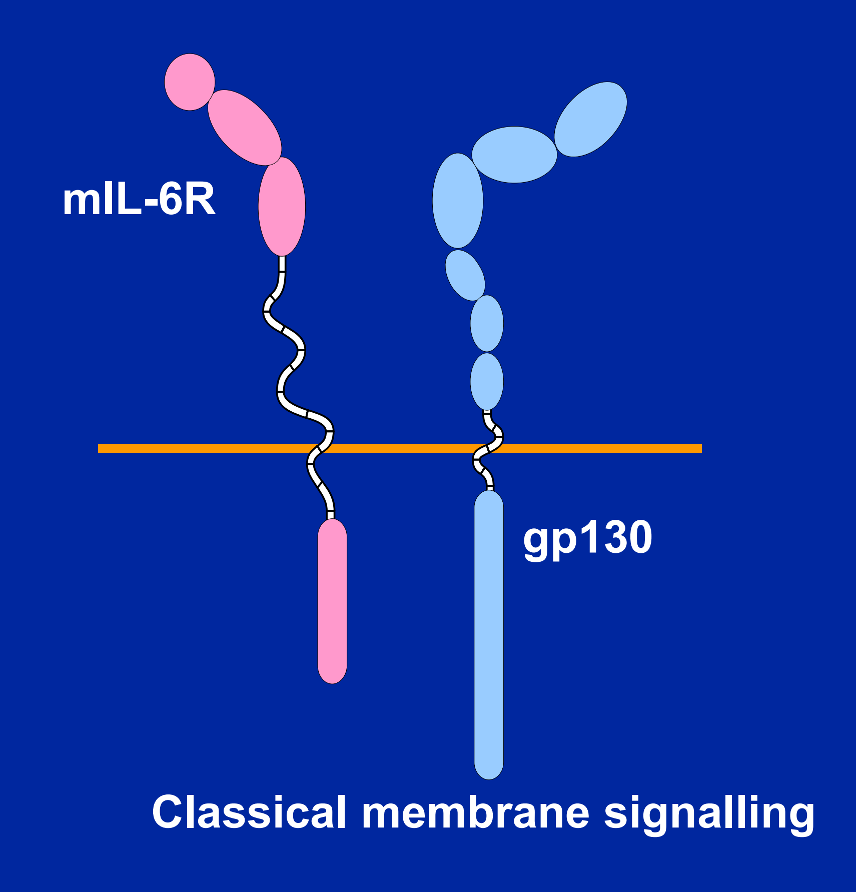


Figure 12-15b
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition

Signalisation IL-6 : Le récepteur de l'IL-6 (IL-6R) est un complex à plusieurs sous-unités

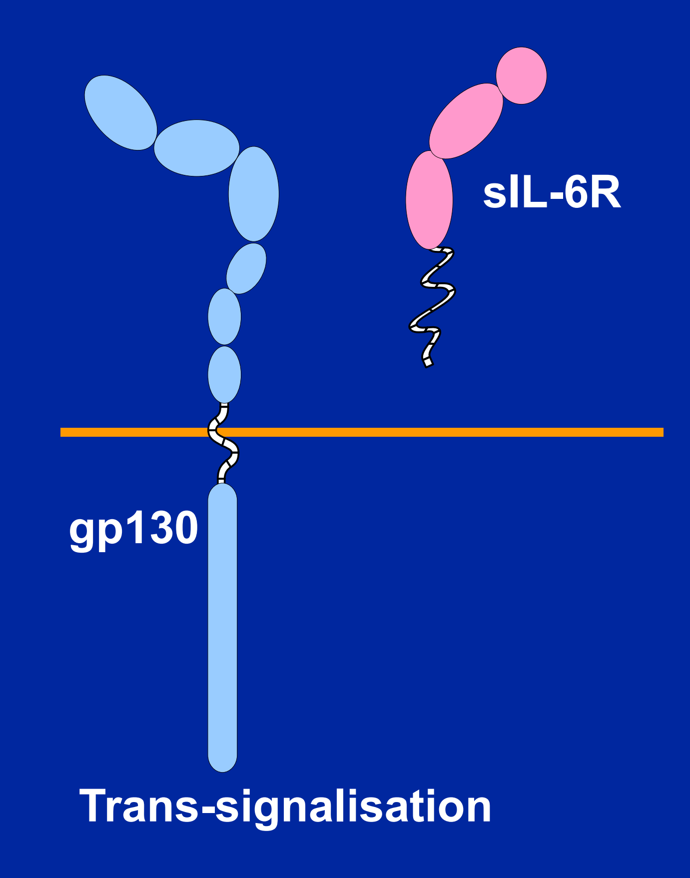
- Récepteur d'IL-6 exprimé sur membrane (mIL-6R)[1]
  - Expression restreinte à quelque types cellulaires[2]
- Glycoprotéine 130 (gp130) sous-unité de transduction du signal [1]
  - Expression ubiquitaire [3]



1. Heinrich PC, *et al. Biochem J* 1998; **334**:297–314;
2. Rose-John S, *et al. J Leukoc Biol* 2006; **80**:227–236;
3. Heinrich PC, *et al. Biochem J* 2003; **374**:1–20.

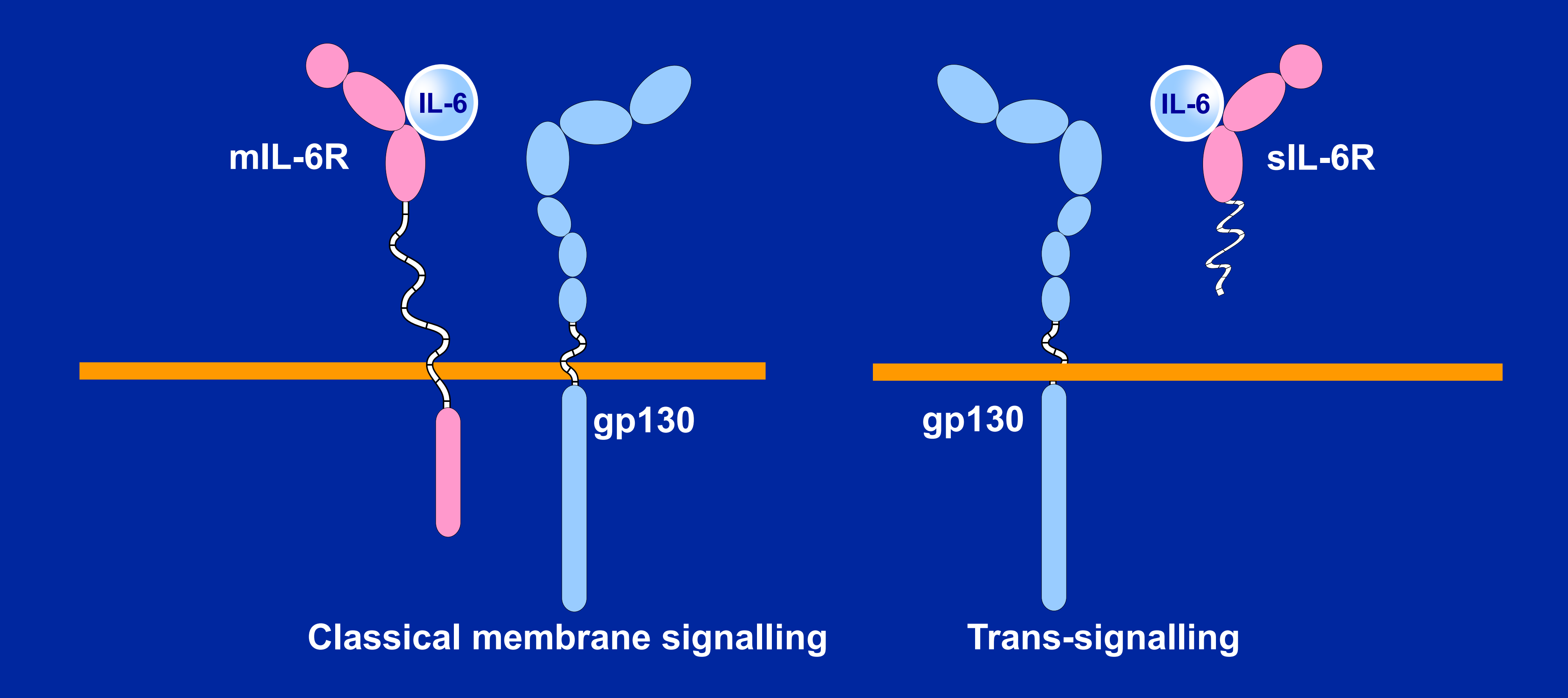
Signalisation IL-6: Trans-signalisation via IL-6R soluble

- IL-6R soluble (sIL-6R) est issu à partir :
  - mIL-6R libéré après clivage
  - Epissage alternatif du mRNA[1,2]
- Interaction du complex IL-6/sIL-6R avec la gp130 membranaire et induction du signal (trans-signalling)[3]
- IL-6/sIL-6R active les cellules n'exprimant pas d'IL-6R membranaire[3,4]

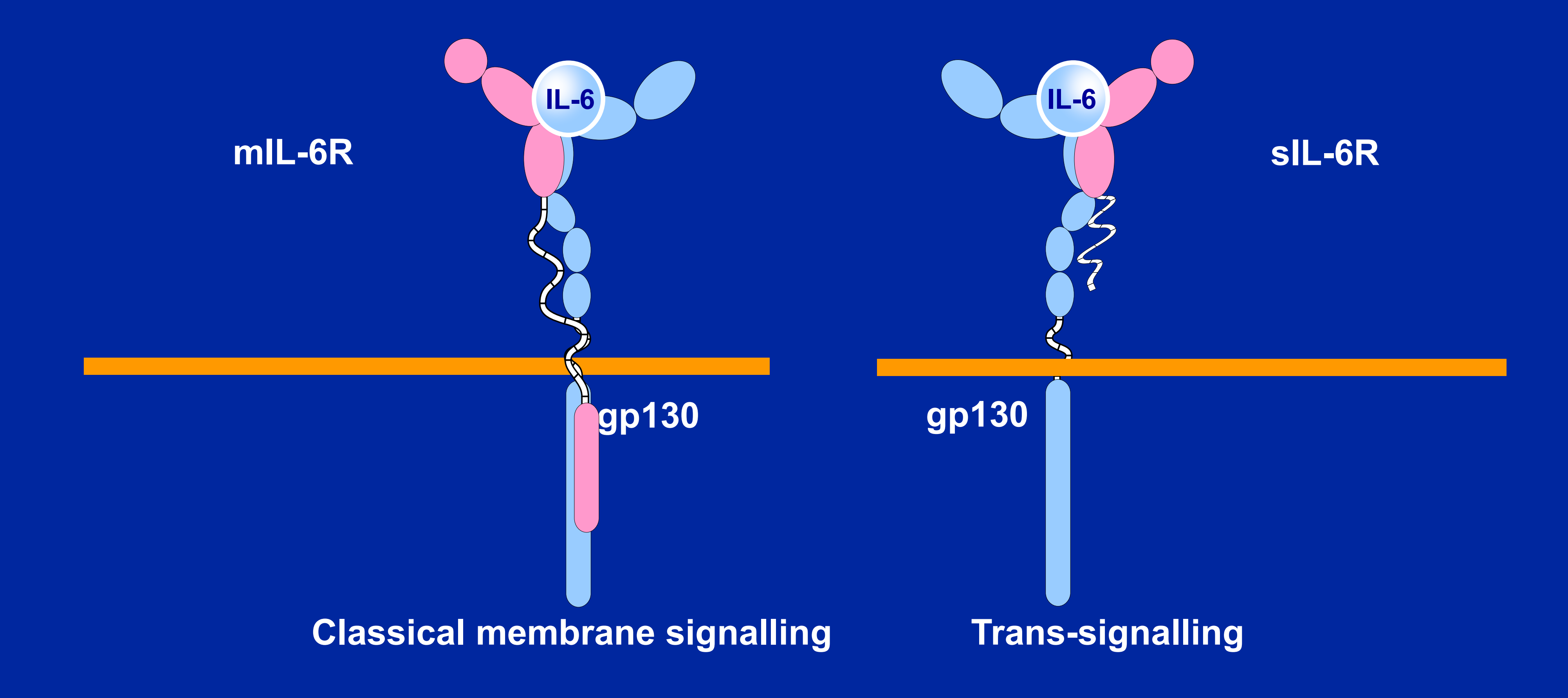


1. Heinrich PC, *et al. Biochem J* 2003; **374**:1–20;
2. Heinrich PC, *et al. Biochem J* 1998; **334**:297–314;
3. Jones SA, *et al. J Interferon Cytokine Res* 2005; **25**:241–253;
4. Rose-John S, *et al. J Leukoc Biol* 2006; **80**:227–236.

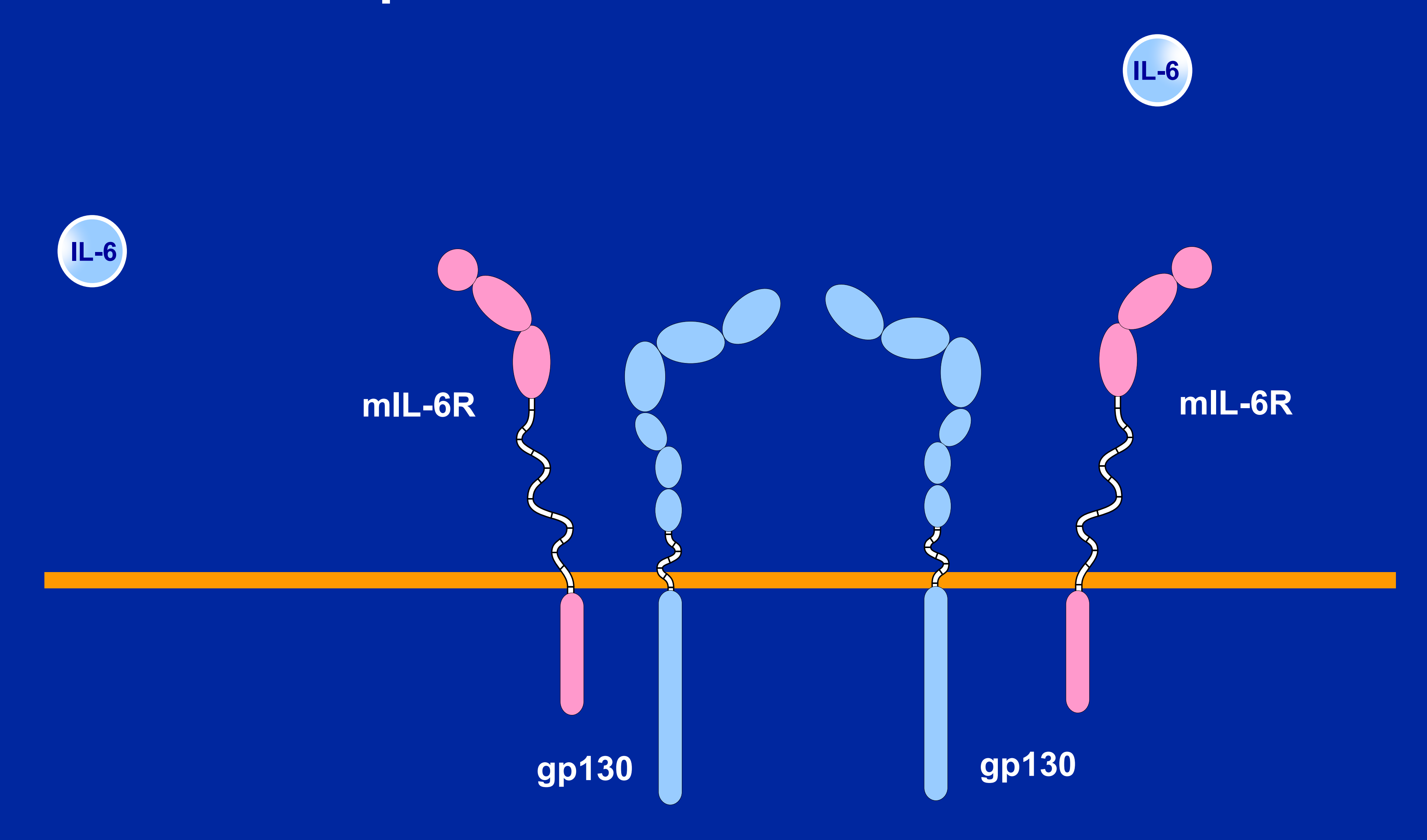
Signalisation IL-6 : Signalisation via IL-6R membranaire versus IL-6R solubles



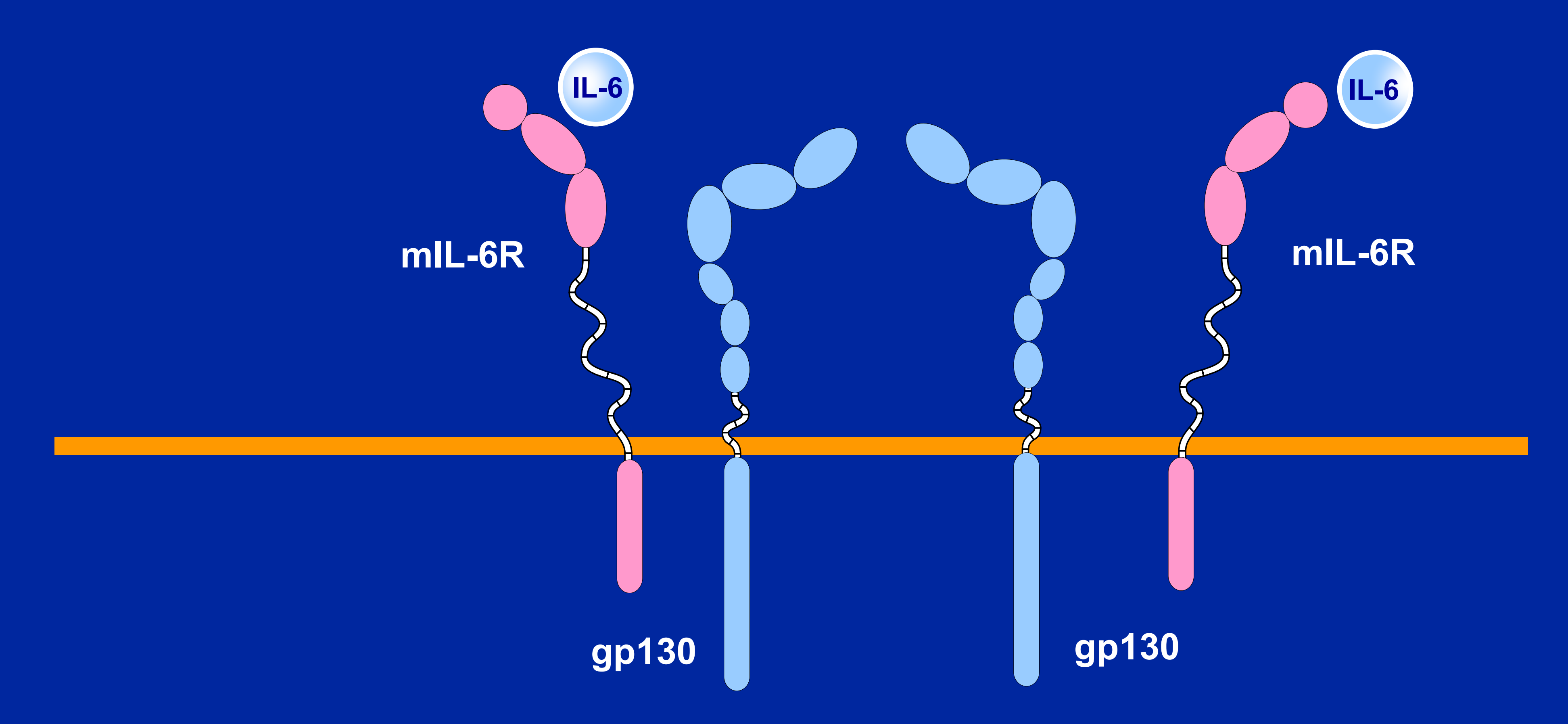
Signalisation IL-6 : Signalisation via IL-6R membranaire versus IL-6R solubles



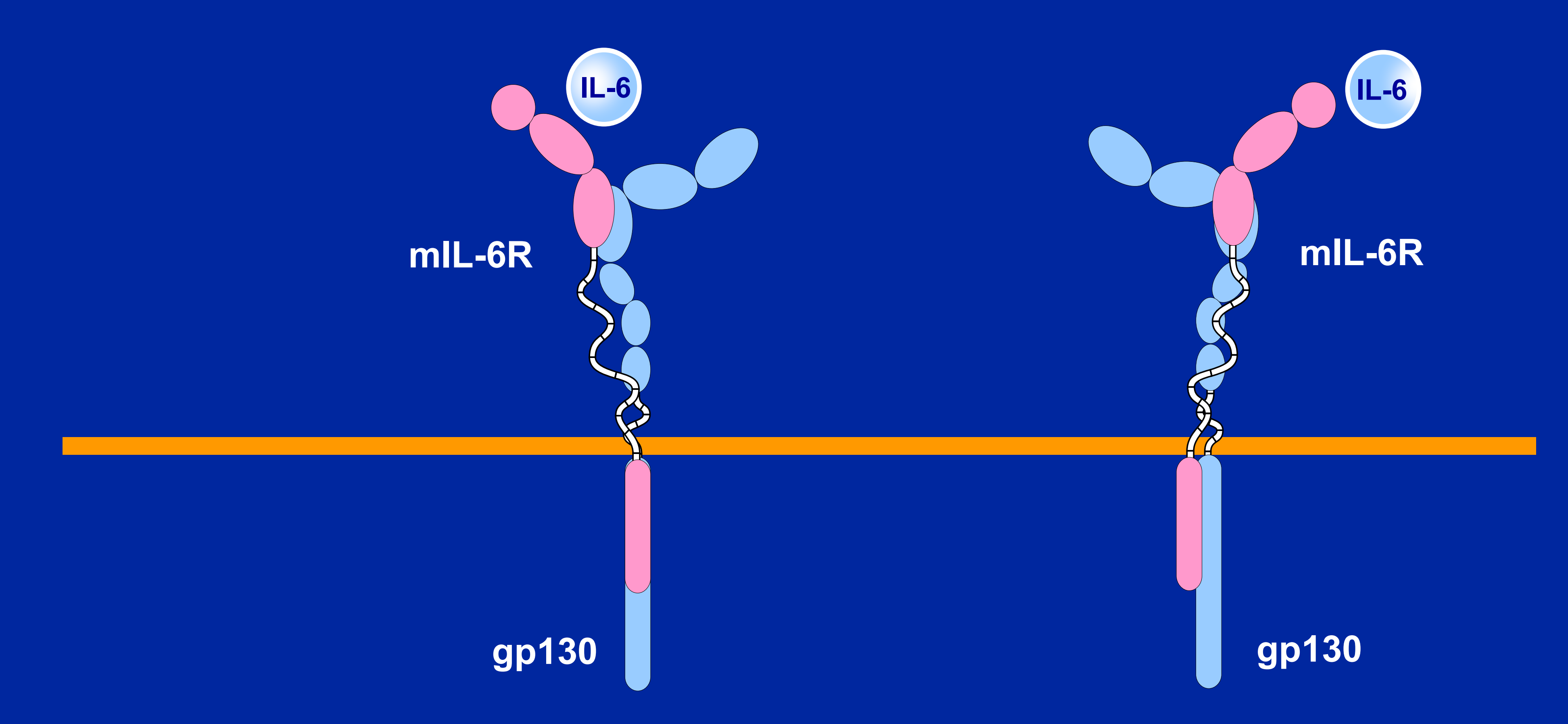
IL-6R humain fonctionnel : complexe de signalisation à structure hexamérique



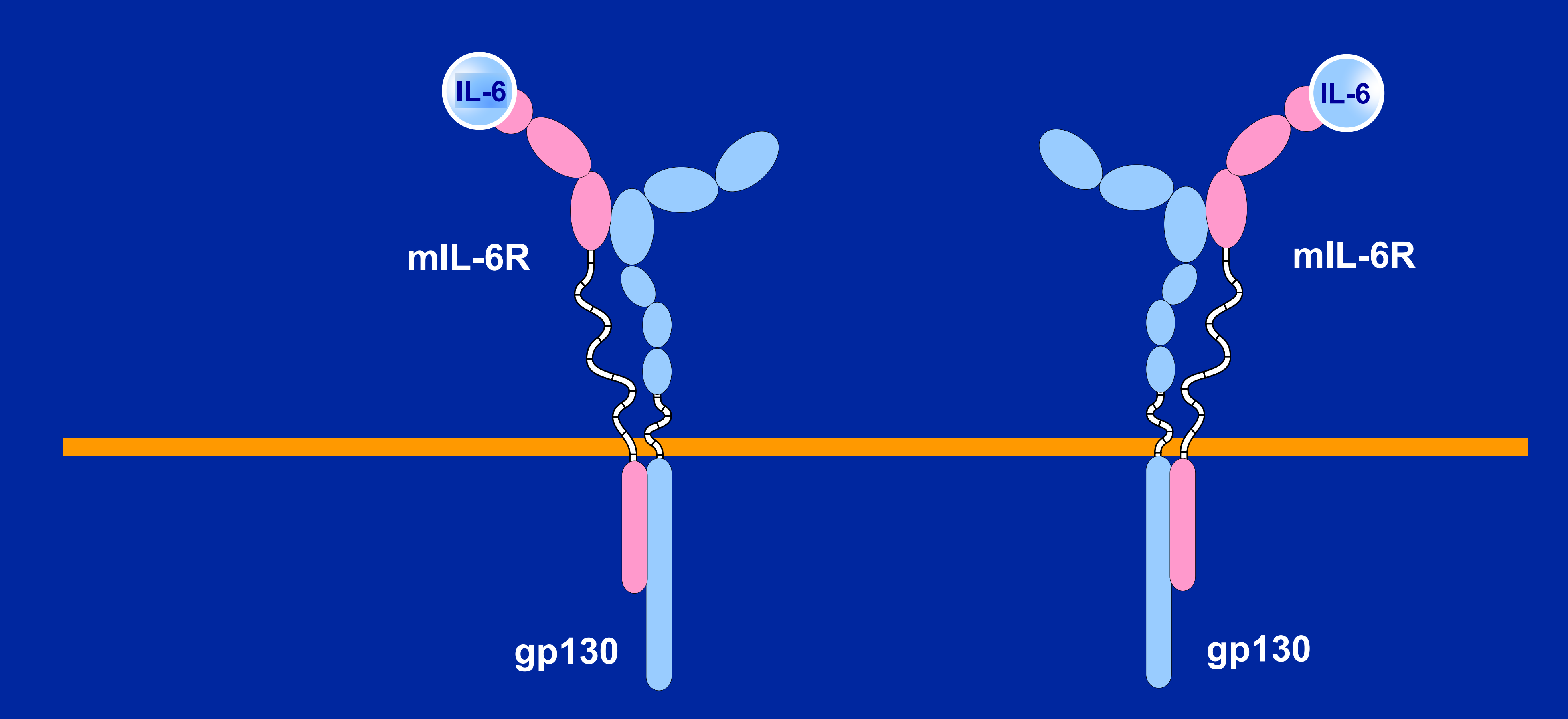
IL-6R humain fonctionnel : complexe de signalisation à structure hexamérique



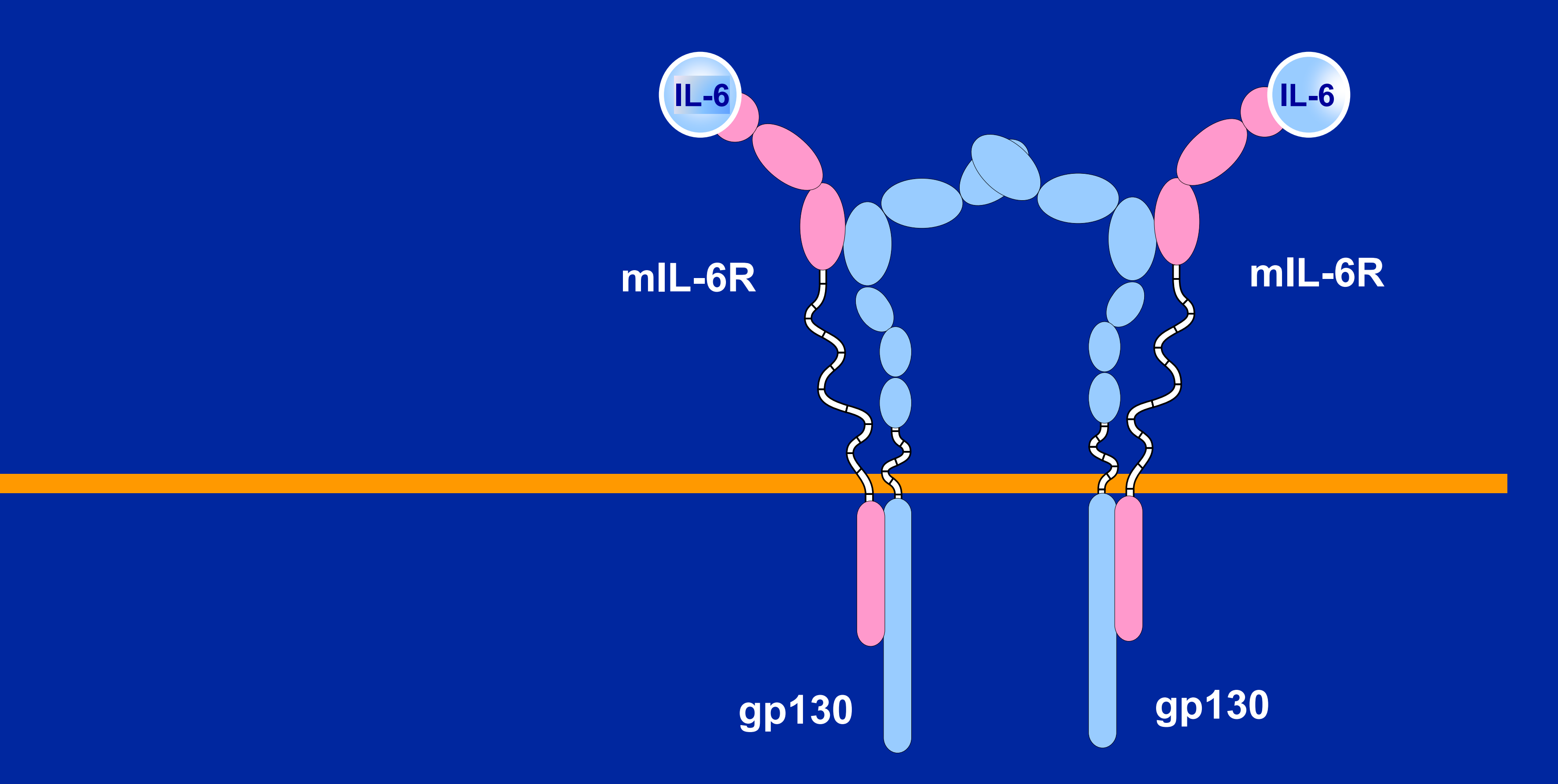
IL-6R humain fonctionnel : complexe de signalisation à structure hexamérique



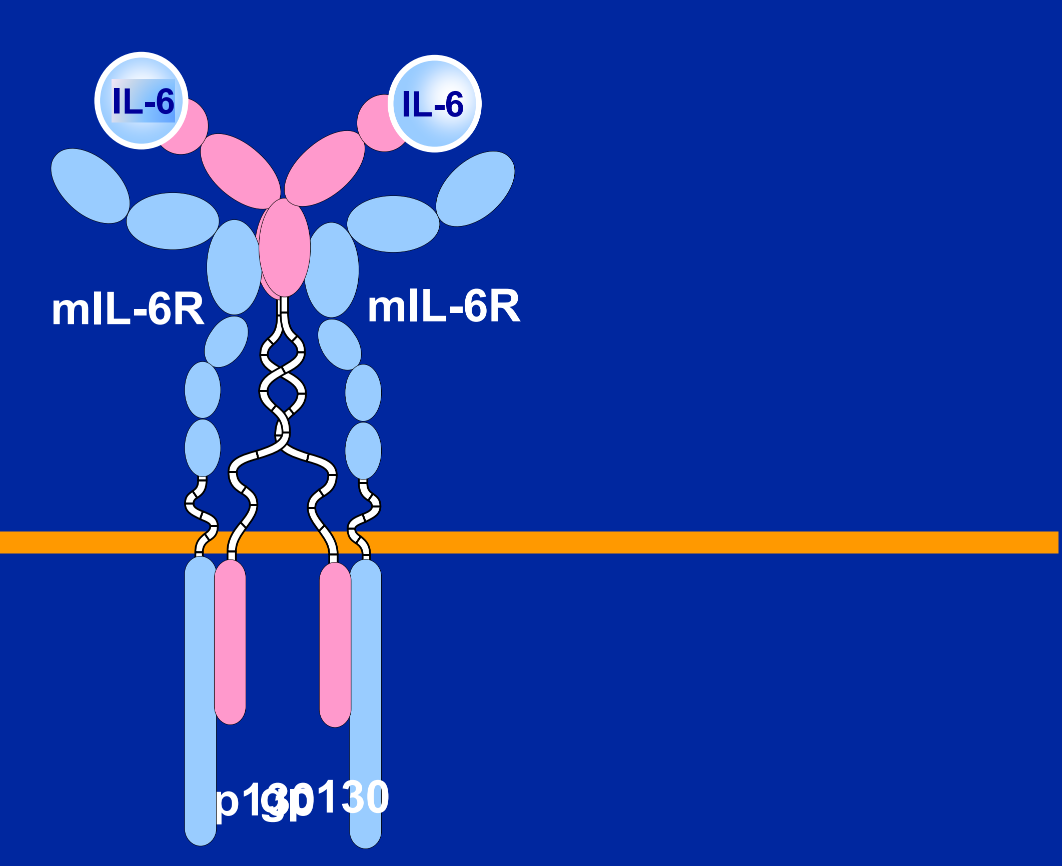
IL-6R humain fonctionnel : complexe de signalisation à structure hexamérique



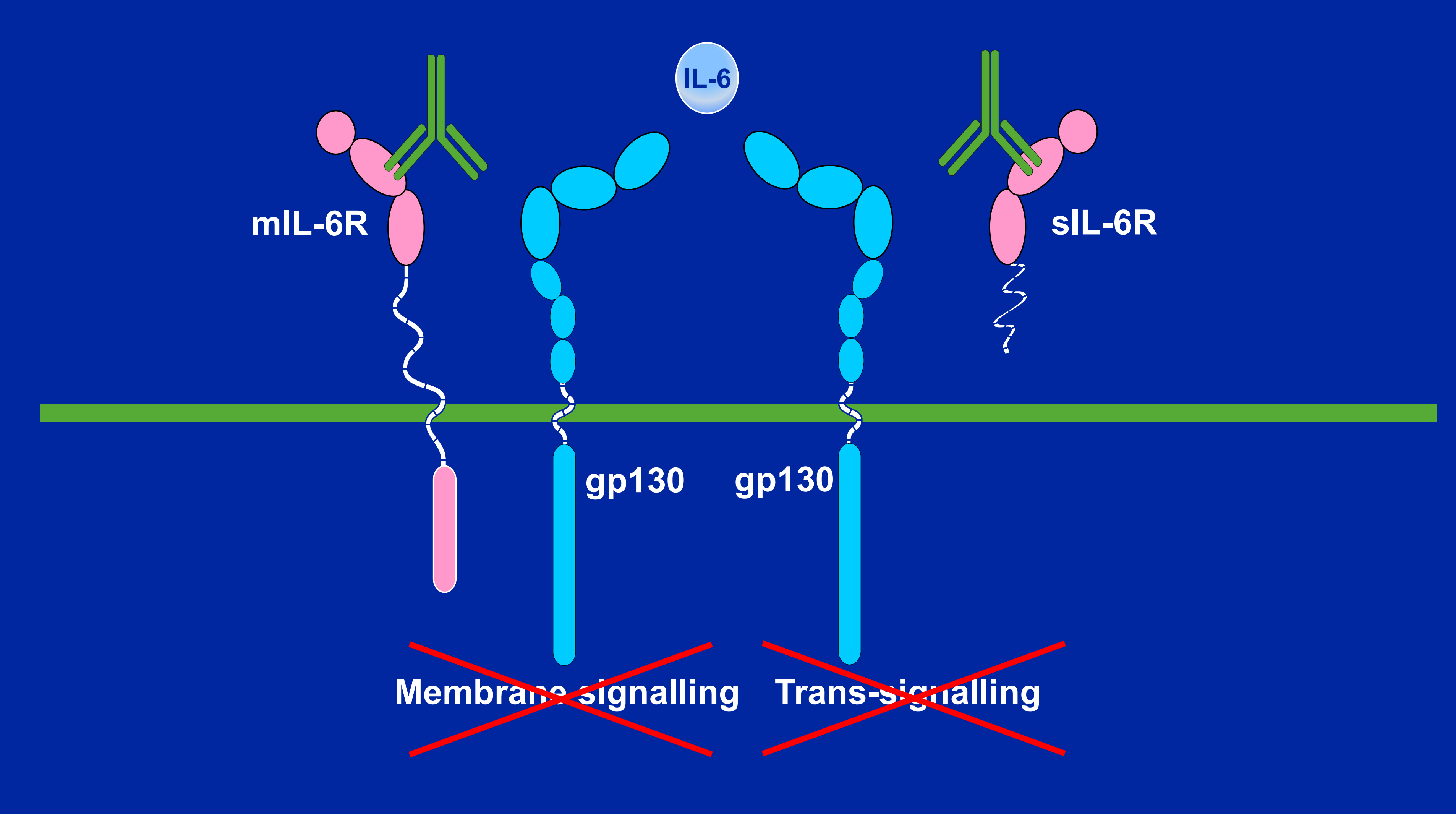
IL-6R humain fonctionnel : complexe de signalisation à structure hexamérique



IL-6R humain fonctionnel : complexe de signalisation à structure hexamérique



Tocilizumab binds mIL-6R and sIL-6R to inhibit IL-6R signalling



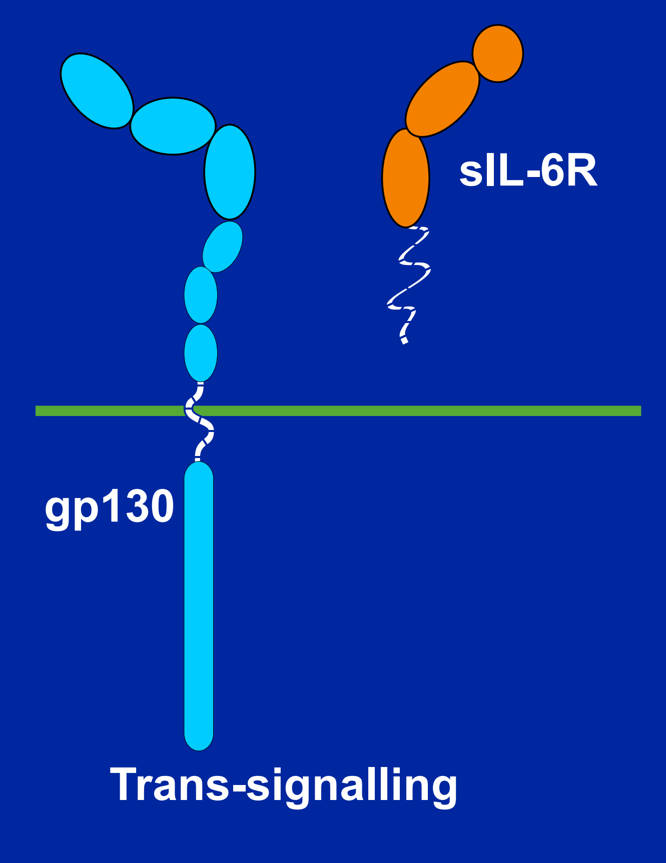
شكراً

MERCI!
THANK YOU!

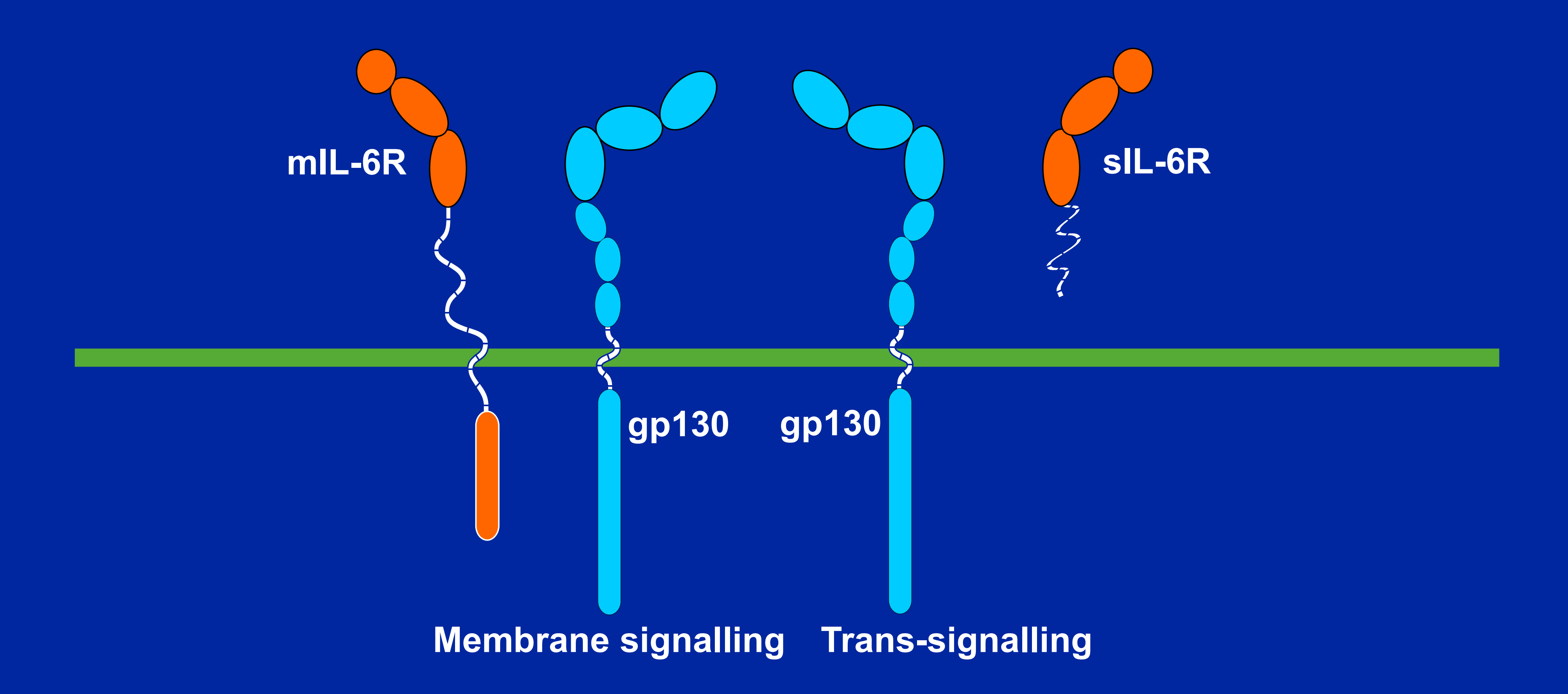
FRAPAR.

IL-6 trans-signalling

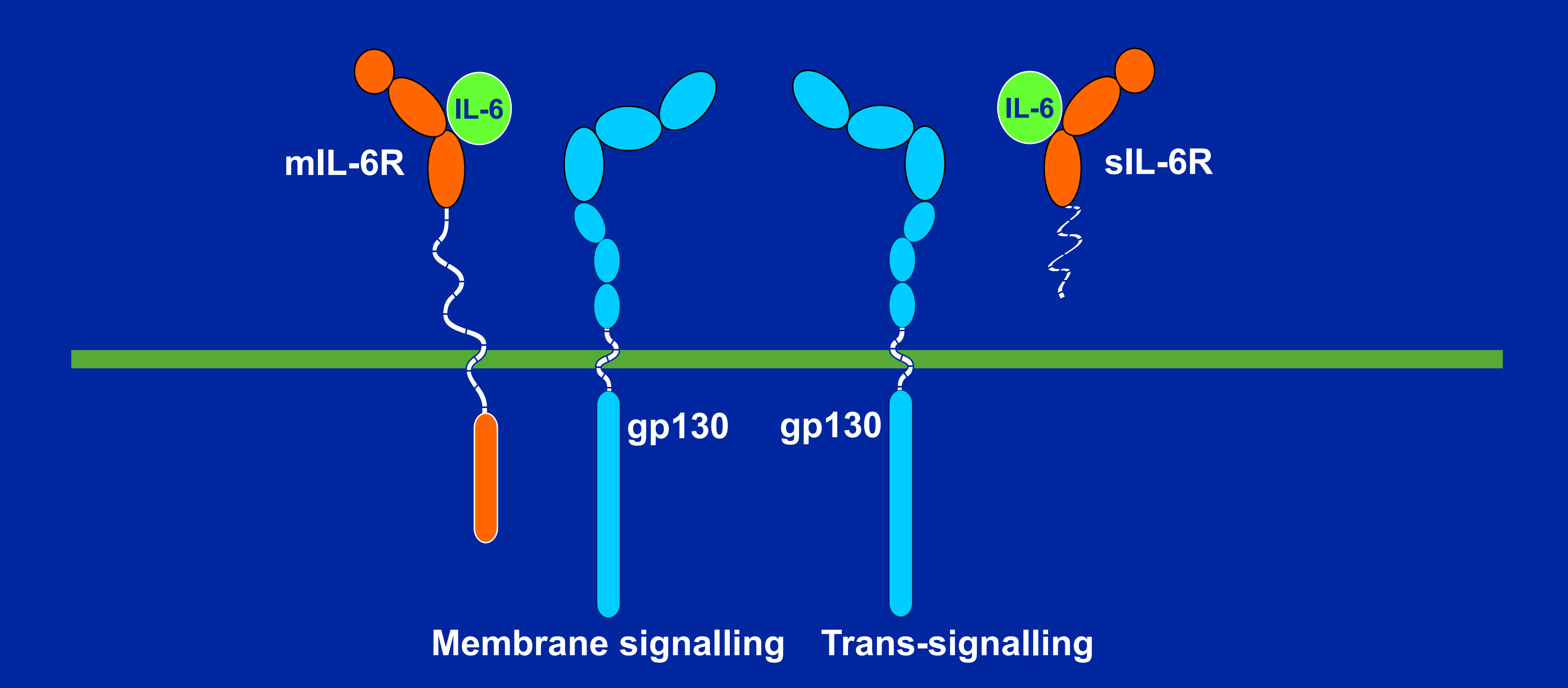
- IL-6R soluble (sIL-6R) produit par
  - Clivage proteolytic de la portion extracellulaire du récepteur IL-6R lié à la membrane (mIL-6R)
  - Epissage alternatif du mRNA
- Le complex IL-6/sIL-6R réagit avec la gp130 liée à la membrane pour induire la signalisation (trans-signalling)
- IL-6 active cells n'exprimant pas mIL-6R



IL-6 signals through membrane-expressed and soluble receptors



IL-6 signals through membrane-expressed and soluble receptors



IL-6 signals through membrane-expressed and soluble receptors

